

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

461

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre ROBERT

Interne des Hôpitaux de Paris.

né le 27 février 1906, à Malo-les-Bains (Nord).

La Cachexie Hypophysaire
et le problème de ses parentés morbides

Président : M. BEZANÇON, professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre ROBERT

Interne des Hôpitaux de Paris.

né le 27 février 1906, à Malo-les-Bains (Nord).

La Cachexie Hypophysaire
et le problème de ses parentés morbides

Président : M. BEZANÇON, professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNéo.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BEZANÇON	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
BULLIARD Histologie.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.

MM.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.
 RUPPE Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MA MERE

*Enlevée à la profonde affection
des siens à l'heure même où s'ache-
vait cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de la Clinique de la Tuberculose.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Laënnec.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et a dirigé nos efforts.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND TREMOLIERES

Médecin de l'Hôpital Boucicaut.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBINEAU
MONSIEUR LE DOCTEUR HALBROU
MONSIEUR LE DOCTEUR POULARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. VALLERY-RADOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONQUIN
MONSIEUR LE DOCTEUR HALLE

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR TINEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. VALLERY-RADOT
MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE
MONSIEUR LE DOCTEUR MAY
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU
MONSIEUR LE DOCTEUR TREMOLIERES
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

A MESSIEURS LES DOCTEURS
DE GENNES ET JACQUELIN

PREAMBULE

La cachexie hypophysaire n'a suscité en France aucun travail d'ensemble.

Elle représente cependant, du point de vue nosologique, un syndrome équivalent à l'acromégalie et à la maladie de FROELICH.

Elle semble même apporter plus d'espérances que ces affections dans le domaine des hypothèses scientifiques, car elle réalise, ainsi que nous le verrons, une véritable expérience de la nature.

Sur le terrain pratique, c'est une affection grave, mortelle, que seul peut guérir un traitement opothérapique approprié.

Et ceci suffit à justifier ce travail.

Nous y avons été intéressé par une très belle observation dont l'étude nous a été permise grâce à l'amabilité du Professeur BICKEL, de Genève et du Docteur MAY, de Paris. Nous les en remercions très vivement.

Notre étude comportera deux chapitres :

Le premier sera consacré à l'exposé descriptif de la cachexie hypophysaire.

Le deuxième sera consacré à l'examen des différents problèmes que posent les parentés morbides de ce syndrome, et à l'étude plus approfondie de l'un de ces problèmes concernant le mécanisme de la vieillesse.

I. — CACHEXIE HYPOPHYSAIRE

Le 12 février 1914, parut dans la *Deutsch Medizinisch Wochenschrift* l'observation princeps de la maladie, publiée par SIMMONDS, de Hambourg (1).

Le cas s'était présenté à lui, comme il se présentera à tous ceux qui ignorent la maladie, sous l'aspect d'une énigme clinique suivie d'un mystère anatomique.

Voici la relation de cette observation.

« Rien n'est plus pénible pour un anatomo pathologiste, que de constater à l'autopsie, qu'il n'a découvert ni la maladie, ni le mécanisme de la mort.

Une femme de 46 ans est amenée dans le coma.

Elle avait perdu connaissance depuis deux jours.

On ne trouve ni sucre, ni albumine dans les urines.

La ponction lombaire retire un liquide normal.

Les pupilles sont étroites, mais réagissent bien.

Les réflexes sont normaux.

La température est à 36; le pouls petit, filiforme,

Les bruits cardiaques sont réguliers.

Les organes thoraciques et abdominaux sont normaux.

La femme meurt sans avoir repris connaissance.

L'autopsie n'a pas satisfait notre curiosité.

Il n'y a pas de foyer encéphalique.

Les méninges sont souples.

Le cœur est petit, flasque.

Les poumons sensiblement normaux.

Foie, rate et ovaires sont petits, répondant en volume à ceux d'une femme plus âgée.

L'examen histologique ultérieur ne révèle qu'un seul fait à retenir : l'hypophyse est franchement anormale, petite (0,3 gr.), et flasque.

Des coupes sagittales montrent un résultat étonnant. On ne reconnaît plus rien de la neuro-hypophyse avec certitude. De la partie moyenne, on ne reconnaît que quelques petits kystes colloïdes recouverts d'épithélium à cils vibratils. De la portion antérieure, on ne reconnaît que quelques traînées cellulaires ou de petits amas de cellules.

L'ensemble de la coupe se trouve en effet envahi par un tissu conjonctif pauvre en cellules, et en fibres élastiques.

En conclusion, un seul fait est découvert : l'absence complète d'hypophyse. Nous pouvons donc lui attribuer la mort (l'expérience sur l'animal a d'ailleurs montré que l'hypophyse est nécessaire à la vie).

Il se posait encore au sujet de ce cas, le problème étiologique.

Or, nous avons appris les faits suivants : après la dernière grossesse, il y a onze ans, était survenue une fièvre puerpérale grave. A partir de ce moment, les règles n'étaient pas revenues; la femme avait perdu ses forces, a maigri, et a vieilli.

Un examen complet deux ans plus tôt, avait été négatif, mais le diagnostic porté était : sénilité précoce.

L'examen systématique de l'hypophyse m'a permis de découvrir souvent des affections septiques au cours desquelles j'ai pu démontrer des embolies bactériennes et des foyers de nécrose dans l'hypophyse. L'absence de séquelles d'une infection chronique, d'adhérences, de troubles vasculaires, le comportement du tissu conjonctif, confirment l'hypothèse qu'à la base du résultat trouvé, il n'y a pas un processus inflammatoire, mais une simple dégénérescence du tissu glandulaire. Si cette hypothèse est exacte, l'histoire de ce cas devient parfaitement logique ».

Cette hypothèse que l'auteur de cette observation tentera de justifier plus tard, on la devine déjà dans

ce texte succinct : c'est celle d'une embolie hypophysaire provoquée par la grossesse.

Ne nous lançons pas prématurément sur les traces de SIMMONDS à la recherche d'une étiologie et fixons seulement notre attention sur le seul fait suivant : SIMMONDS veut qu'il existe un lien entre cette cachexie mortelle et la disparition du lobe antérieur de l'hypophyse.

Or, cette affirmation est en soi considérable. Elle contient la notion d'une maladie nouvelle et l'espoir des nouveaux horizons qu'elle permettra de découvrir.

Il a fallu une surprenante intuition pour baser sur un cas une prédiction aussi juste de l'entité morbide qu'il représentait et il s'y est sans doute ajouté la chance que ce cas fut exactement représentatif de cette entité morbide.

Or, aucune publication antérieure n'avait pu préparer SIMMONDS à une telle découverte. A vrai dire, on pouvait, dès 1914, relever dans la littérature médicale quelques observations rappelant de plus ou moins près la description de SIMMONDS. Parmi celles-ci, il faut retenir celle de FORMANEK (2) publiée en 1909, et celle de FALTA (3) publiée en 1913.

Mais ces observations n'avaient fait l'objet d'aucune interprétation, et n'enlèvent rien aux mérites de SIMMONDS qui reste le vrai créateur de la cachexie hypophysaire.

C'est lui, en tout cas, qui en a posé le principe fondamental :

*Disparition du lobe antérieur de l'hypophyse ==
Cachexie à évolution mortelle.*

Après lui, les publications se multiplient, apportant des observations nombreuses et des idées nouvelles.

Dans le domaine pratique, l'affection n'est parvenue que lentement et en une place encore très obscure parmi les diagnostics des cachexies endogènes. La plupart des observations publiées avant 1924-1925, débutent par ces mots rituels : « Mort sans diagnostic ».

Dans le domaine thérapeutique, REYE (4) en 1921, apporte au progrès de la question une très importante contribution. Il essaie le traitement opothérapique de substitution et il en tire un succès auquel on était logiquement en droit de s'attendre.

Dans le domaine scientifique, il s'agit au début, d'une simple curiosité anatomo-clinique. Mais, en s'établissant petit à petit dans son cadre nosologique, l'affection suscite chaque jour de nouveaux problèmes et se révèle parmi les affections les plus intéressantes de l'endocrinologie.

La littérature médicale consacrée à la cachexie hypophysaire, est dès lors devenue assez abondante, mais elle est presque entièrement étrangère et plus particulièrement allemande.

Nous avons recueilli, dans cette littérature, 90 observations de cachexie hypophysaire. Cependant, 12 d'entre elles nous paraissent discutables. Le nombre des cas authentiques est donc ramené à 78. C'est sur

cet ensemble que portera l'étude clinique que nous allons entreprendre.

Nous avons réuni, résumé et schématisé ces observations en 5 tableaux synoptiques placés à la fin de cet ouvrage. Les 12 cas douteux y sont indiqués avec la justification des doutes.

Depuis l'élaboration de ce travail, quelques observations ont été publiées. Signalons parmi les plus intéressantes celle qui a été récemment rapportée par DE GENNES (29).

FREQUENCE — ETIOLOGIE

Nous voyons par ce tableau qui contient à peu près la totalité des observations publiées, que la cachexie hypophysaire est une affection rare. Nous avons dit comment de nombreux cas ont sans doute passé inaperçus, et nous pensons que, même actuellement, beaucoup de formes frustes ou apparentées, évoluent, guérissent ou tuent, sans révéler leur identité.

Cette fréquence varie peu avec l'âge. Cependant, le stade moyen de la vie est le plus souvent frappé par l'affection. Nos 78 cas sont compris entre 30 et 60 ans, et se groupent, en majorité, autour de 40.

2 cas ayant débuté entre			0 et 10 ans
5	—	—	10 et 20 ans
10	—	—	20 et 30 ans
25	—	—	30 et 40 ans
17	—	—	40 et 50 ans
13	—	—	50 et 60 ans
6	—	—	60 et 70 ans

La femme est beaucoup plus exposée que l'homme à la cachexie hypophysaire. Notre statistique globale comporte 71 femmes contre 17 hommes. Nous croyons que c'est là une constatation très importante et que

l'étiologie n'est pas encore à même d'expliquer complètement.

En effet, les données étiologiques sont devenues de plus en plus complexes au fur et à mesure que des observations nouvelles apportaient des causes inédites.

Au début, une seule cause semblait légitime : la grossesse. L'observation princeps en était une excellente représentation.

Et ce qui frappe encore davantage que cette circonstance étiologique, c'est que la malade était déjà surmenée par de nombreuses grossesses antérieures et que le dernier accouchement a entraîné des complications diverses.

Précisons par des chiffres :

1°) Sur 26 cas post-puerpéraux, on retrouve dans les antécédents, une moyenne de 5 grossesses.

2°) Sur les 26 accouchements, 15 ont été compliqués.

— 9 par des hémorragies très importantes liées à un placenta prævia ou à l'inertie utérine;

— 3 par l'infection puerpérale.

— 1 par embolie cérébrale avec hémiplegie.

Enfin il y eut :

— 1 grossesse gémellaire.

— 1 fausse-couche.

Voici la traduction des premières lignes d'une observation de REYE (4) :

« Femme mariée à 21 ans.

En 7 ans, 6 grossesses.

A nourri aux trois premières.

Dans les trois dernières, délivrances artificielles, grosses hémorragies.

De plus, après le dernier accouchement, inertie utérine avec syncope prolongée et fièvre irrégulière ».

Des citations aussi typiques ne manquent pas, confirmant l'importance de la grossesse, dans le déterminisme de la cachexie hypophysaire.

Mais par ailleurs, d'autres causes sont bientôt signalées. Et SIMMONDS, le premier, apporte en 1914 (5), 5 cas de *syphilis* congénitale de l'hypophyse et un cas, fort curieux, de syphilis acquise dans lequel la gomme hypophysaire était survenue en même temps qu'une véritable efflorescence de gommes pulmonaires, moins de deux mois après le chancre.

En 1916 (6) il publie deux évolutions de cachexie liée à des *tumeurs* basophiles de l'hypophyse.

BUDDE (7) en 1923, signale une cachexie provoquée par un cancer de l'hypophyse qui s'était révélée cliniquement par une métastase cervicale.

La *tuberculose* hypophysaire a fait d'autre part, l'objet de nombreuses descriptions. Déjà SIMMONDS en rapporte 4 cas et FROBOESE (8) dans un long article qui lui est consacré, fait allusion à un ensemble de 30 cas dont il en exclut 9 de dates très anciennes et d'authenticité douteuse. Tous ces cas relatent une tuberculose secondaire de l'hypophyse chez des tuberculeux avérés. L'atteinte de la glande a été réalisée par voie sanguine, lymphatique ou bien encore par propagation directe au cours d'évolution, d'une piémé-

rite bacillaire, d'une ostéite de la base du crâne. Et c'est par contraste avec tous ces cas qu'il apporte une observation originale d'atteinte primitive de l'hypophyse. Il convient de faire cette réserve que dans l'observation relatée, la nature bacillaire du processus inflammatoire n'est pas prouvée par la présence du bacille de Koch.

A l'opposé du facteur obstétrical qui s'impose par la netteté de son action, tous les autres facteurs étiologiques que nous venons de citer restent obscurs et ne sont que bien rarement diagnostiqués cliniquement.

Bien plus, nous verrons au chapitre de l'anatomie pathologique, qu'il existe des processus de destruction du lobe antérieur de l'hypophyse, plus latents encore que les précédents, tels les kystes ou la simple dégénérescence atrophique des cellules glandulaires, que l'on découvre à l'autopsie ou à l'examen histologique.

Ces constatations accentuent l'impression mystérieuse que suscite l'atteinte élective et primitive du lobe antérieur de l'hypophyse.

A l'exemple de quelques auteurs, il paraît tentant d'établir une distinction entre la « *Maladie de Simmonds* », d'origine puerpérale, et « *des formes syndromiques* » multiples, d'origine tuberculeuse, syphilitique, cancéreuse, kystique, ou même indéterminée.

Mais au fond, une telle distinction est artificielle et toutes ces formes s'apparentent étroitement dans le cadre général d'une insuffisance du lobe antérieur de

l'hypophyse, qui reste la définition anatomique des cachexies hypophysaires.

Reprenant l'importante question de la priorité féminine à la lumière de ces données étiologiques, nous voyons que celles-ci ne donnent qu'une explication insuffisante.

En effet, sur nos 78 cas envisagés, 26 seulement ont une origine puerpérale. Or, sur les 52 autres cas, d'origines diverses, 35 concernent des femmes, et 17 des hommes.

Faut-il simplement enregistrer cette disproportion comparable somme toute à celles de la plupart des affections endocrines ?

Faut-il soupçonner l'existence d'une labilité plus grande de l'hypophyse chez la femme, labilité qui dépend elle-même du retentissement sur l'hypophyse des diverses phases du cycle génital féminin ?

Cette question sera reprise plus tard, mais elle ne nous écarte pas tellement de notre étude étiologique. En effet, et ce sera le dernier facteur causal à incriminer ici, une certaine labilité héréditaire de l'hypophyse a été mise en cause par certains auteurs et en particulier par STEINITZ (9) qui « a retrouvé dans les parentés immédiates des cachectiques, des troubles de la sécrétion interne de l'hypophyse : acromégalie, maigreur, syndrome adiposo-génital ».

DESCRIPTION CLINIQUE

Le *début* de la maladie est insidieux et progressif; il n'offre donc aucune individualité clinique et subit l'empreinte des événements étiologiques.

Quand ceux-ci manquent, ou lorsque l'affection débute très longtemps après eux, (comme, dans un cas de REYE (4) où les symptômes apparurent 17 ans après la première grossesse), il est possible d'analyser les premiers troubles. On constate alors que le début réalise une progression globale des symptômes de la période d'état. C'est donc fort artificiellement que REYE avait tenté d'isoler des stigmates caractéristiques. Il avait insisté sur la pâleur cireuse du malade et sur l'aménorrhée.

En fait, le début est masqué et déformé par la cause même de l'affection.

C'est ainsi qu'après une grossesse, les choses se présentent de la façon suivante : Une femme, jusque-là bien portante, se remet mal des fatigues ou des complications de l'accouchement; elle perd ses forces et commence à maigrir, tandis que ses règles ne reviennent pas. On incrimine l'allaitement; puis les troubles s'accroissant, on songe à la tuberculose. Et c'est seulement après de multiples examens, tous négatifs, devant l'intensité toujours croissante de cet

amaigrissement insolite, que l'on est amené au diagnostic de la cachexie hypophysaire.

En cours d'évolution d'un cancer, il est évidemment très difficile de dépister les débuts d'une atteinte hypophysaire, et de faire le départ entre l'intoxication cancéreuse et la cachexie glandulaire.

Et le même problème devient évidemment insoluble dans la tuberculose hypophysaire, secondaire à une méningite.

Dans d'autres circonstances, liées au développement d'une tumeur hypophysaire, des troubles oculaires, un diabète insipide, de violentes crises de céphalée ou de somnolence, déforment le rythme progressif du syndrome cachectique.

Pourtant, parvenue à *sa période d'état*, l'affection offre un ensemble de symptômes caractéristiques dont nous allons entreprendre l'étude détaillée.

L'amaigrissement est le signe fondamental du syndrome. Il en est aussi l'un des plus précoces, bien qu'il ait pu être précédé par un stade passager d'embompoint ou masqué quelque temps par des œdèmes.

En fait, c'est lui qui, le premier, inquiète le malade et frappe son entourage.

Il est global et atteint sans exception toutes les régions du corps. Il provoque également une disparition complète du panicule adipeux et un amaigrissement excessif des muscles. Il s'y ajoute même une diminution de volume des viscères dont le poids peut se trouver réduit à la moitié du chiffre normal.

Il va de soi que cet amaigrissement entraîne souvent une asthénie considérable. Toutefois, celle-ci n'est pas proportionnelle à l'amaigrissement et on peut observer une conservation paradoxale des forces. Une jeune malade de BICKEL (10) jouait au tennis plusieurs heures de suite et accomplissait sans grande fatigue des courses de montagne pénibles, bien que son poids soit descendu de 52 à 33 kilos.

Le même fait est relevé dans une dizaine de cas sur nos 78 observations. Il crée une opposition curieuse entre l'insuffisance hypophysaire et l'insuffisance surrénale.

L'amaigrissement évolue progressivement à un rythme rapide qui varie de 1 à 2 kilos par mois. Une telle allure provoque une perte de 25 kilos en 2 ans dans l'observation de ZONDEK et KOHLER (11) (1928), de 25 kilos du mois de janvier 1927 au mois d'avril 1928 dans le cas de SCHTEINGART et ALBERTO ARNANDO (12), une perte de 59 à 27 kilos en 18 mois (SILVER SALOMON) (13). Le maximum a été observé par SIMMONS chez un malade qui perdit 51 kilos, soit la proportion de 63 % de son poids. (Cas cité dans l'article de SALOMON SILVER).

Inévitablement, succède à l'amaigrissement une cachexie effroyable, véritable consommation terminale à laquelle participe une déchéance de chacune des fonctions primordiales.

Elle dépasse en intensité toutes celles qu'il est habituel d'observer au stade terminal des affections chroniques. C'est ce qui a permis quelquefois d'en soupçonner l'origine.

Troubles génitaux. -- Leur importance dans un syndrome lié à la destruction du lobe antérieur de l'hypophyse paraît toute naturelle et nous ne sommes pas étonnés d'en trouver la confirmation dans une courte analyse de notre tableau synoptique.

Nous y découvrons, que sur les 34 cas qui concernent des femmes de 16 à 45 ans, 25 sont frappées d'aménorrhée. Et de plus, il nous est permis de penser que dans les 9 cas restants, l'absence de renseignement sur l'état des règles n'implique pas forcément leur intégrité.

Il faut faire une réserve au sujet de l'origine hypophysaire de l'aménorrhée. On peut en effet, avec beaucoup de vraisemblance, soupçonner une origine génitale, puisque l'affection est souvent déterminée par un accouchement anormal. Or une analyse plus approfondie de notre statistique montre une fréquence sensiblement égale de l'aménorrhée dans les cas post-puerpéraux et dans les cas d'origines diverses. Sur les 34 cas féminins précédemment envisagés, 18 sont d'origine puerpérale et 16 d'origines diverses. Dans le premier groupe, l'aménorrhée ne figure pas dans 4 observations. Dans le deuxième groupe, elle ne figure pas dans 5 observations. Il n'y a donc pas lieu de maintenir l'objection opposée à l'origine hypophysaire de l'aménorrhée.

Chez l'homme, les traits d'insuffisance génitale sont naturellement moins nets. On observe cependant une diminution du désir sexuel pouvant aboutir à l'impuissance complète momentanée.

Nous avons basé notre appréciation des troubles génitaux sur des symptômes fonctionnels, car nous estimons que les atrophies des glandes et des organes génitaux ne leur correspondent pas, en fréquence, en importance, ni même peut-être, dans leurs relations physiologiques. En effet, l'aménorrhée peut être une conséquence directe de l'atteinte hypophysaire, tandis que l'atrophie des ovaires et de l'utérus peut apparaître tardivement et inconstamment dans le syndrome général de splanchnomicrie dont nous reparlerons plus loin.

Troubles des phanères. — Un ensemble fort curieux de troubles des phanères donne au malade un aspect original qui facilitera le diagnostic.

Mais ces troubles, qui n'apparaissent que dans les destructions complètes du lobe antérieur de l'hypophyse, sont généralement tardifs; ils manquent, dans les formes atténuées, et ne surviennent pas dans les formes précocément soumises au traitement.

La peau devient sèche, déshydratée, flasque; elle a perdu son élasticité; elle se creuse de sillons et de rides, elle se fendille, s'écaille et prend un reflet jaune cireux.

Les téguments ont perdu leur vitalité. On signale parfois des infections cutanées, des plaies atones. STEINITZ et THAU (14) dans une observation, notent :

« Une plaie par gelure, sur un doigt, recouverte d'une croûte sèche et jaune, offre peu de tendance à la guérison. Des plaies sous les ongles et aux deux malléoles ».

Les ongles sont altérés, fendillés, cassants.

Enfin, une citation de ZONDEK indique :

« Aux doigts et aux orteils, des troubles vaso-moteurs, trophiques, de la cyanose ».

Le système pileux est presque toujours atteint et l'on observe d'abord la chute des poils pubiens et axillaires, puis l'éclaircissement des poils de la moustache et de la barbe, des cils et des sourcils; la chute des cheveux est plus rare.

Les dents tombent sans se carier et progressivement la mâchoire inférieure peut s'atrophier comme cela s'observe chez le vieillard.

Ces divers troubles trophiques indiquent en général une évolution accentuée de la maladie; aussi sont-ils d'ordinaire très rebelles aux traitements et leur constatation doit être considérée comme d'un fâcheux pronostic.

Dans le même ordre d'idées, on peut signaler des modifications dans l'intensité et dans le timbre de la voix, une frilosité marquée, parfois des œdèmes passagers.

Sénilité précoce. — Maigre, asthénique, ridé, offrant encore ce teint gris-jaunâtre, cette disparition des poils, cette mâchoire édentée et atrophiée, il n'est pas étonnant que le malade prenne un aspect de sénilité plus marqué que ne le voudrait son âge réel.

Cet ensemble impressionne encore davantage l'observateur quand il constate des signes propres de la sénilité, comme le blanchiment des cheveux ou l'arc sénile.

Une vieillesse précipitée flétrit l'organisme en quelques mois, sinon en quelques semaines, et KNOLL (15) rapporte l'impression profonde que fit sur son entourage un jeune sportif vigoureux de 22 ans, adonné au ski et aux courses de montagne, et subitement transformé par l'atteinte du mal.

Cette sénilité précoce avait beaucoup frappé SIMMONDS.

Elle éclaire un point de vue passionnant sur le monumental problème de la sénilité physiologique.

Tension artérielle. — Dans un examen méthodique des signes généraux, l'un d'eux attire vivement l'attention. C'est la tension artérielle; elle est en effet toujours très basse, presque comparable à celle de la maladie d'Addison. Les chiffres de 8-6 donnent les valeurs habituelles des maxima et minima.

La déchéance organique du malade ne suffit probablement pas à les justifier.

Le poulx — est habituellement ralenti; il bat entre 40 et 60 pulsations par minute. Ce ralentissement insolite ne s'accorde pas avec l'hypotension selon les règles habituelles de la mécanique cardiaque. L'un et l'autre sont très influençables par le traitement opothérapique.

Il faut décidément admettre que ces troubles vasculaires sont plus ou moins étroitement liés aux perturbations glandulaires de la maladie.

Nous insisterons beaucoup moins sur quelques symptômes cessoires.

Des modifications de la *voix* qui se bornent souvent

au simple assourdissement, mais qui peuvent entraîner une modification du timbre.

Une frilosité particulière avec hypothermie qui a permis à certains auteurs d'incriminer une sclérose thyroïdienne.

Enfin une perturbation du métabolisme aqueux que trahit la présence d'œdèmes inconstants et passagers et que tend à prouver l'épreuve de la diurèse provoquée par laquelle s'affirme l'insuffisante élimination de l'eau.

Par contre, deux syndromes importants s'associent souvent aux signes propres de la maladie et nous devons leur consacrer une étude plus détaillée.

1°) *Syndrome psychique.*

Les troubles de cet ordre comportent à un premier degré et d'une façon presque permanente des modifications du caractère sur lesquelles BICKEL a récemment insisté.

On s'étonne d'y voir associés apathie et agitation, dépression et excitation maniaque.

Instables et mélancoliques, irritables et hypersensibles, égoïstes, indisciplinés, récalcitrants, ces malades subissent les attitudes mentales les plus déconcertantes.

Leur mémoire est diminuée, leur facultés intellectuelles appauvries et il a été observé chez quelques-uns d'entre eux une involution du caractère avec infantilisme mental et pusillanimité.

Ils sont insomniaques, mais il existe parfois des

somnolences invincibles (léthargie pituitaire de Mirmet) qui ont été attribuées à un trouble de sécrétion de l'hormone bromée de l'hypophyse, dont l'action sur le centre diencéphalique du sommeil en régulariserait le fonctionnement (ZONDER).

Signalons en outre que dans quelques cas des délires de persécution, des hallucinations ont été observés.

Par ailleurs, voisinant avec ces troubles psychiques, quelques troubles somatiques, des vertiges et surtout des convulsions ont marqué le début de plusieurs évolutions.

L'inconstance de ces troubles psychiques font entrevoir la nécessité d'autres conditions que la seule insuffisance hypophysaire.

Une très belle observation publiée par Fausto COSTANTINI en 1931 (19), montrera d'une façon plus vivante que leur simple énumération, la réalité de ces troubles.

Mme R. E..., 54 ans.

A eu un développement physique et psychique normal.

Mariée à 19 ans, elle eut 8 enfants dont 7 vivants, le 8^e est mort d'infection ombilicale; elle eut par ailleurs 2 fausses-couches.

Les derniers accouchements ont été accompagnés de perte de sang considérable. Après la dernière grossesse à l'âge de 34 ans, disparition complète des règles pendant 2 ans; puis celles-ci reviennent, abondantes et irrégulières pour disparaître définitivement à 37 ans.

Après la dernière grossesse, la malade a commencé à maigrir, à perdre les pilosités axillaire et pubienne et même bien qu'à un moindre degré, les cheveux. Au bout de quel-

ques mois, les régions axillaire et pubienne sont presque glabres. Les dents commencent à tomber. Mais ce qui frappe surtout son entourage, c'est l'amaigrissement rapide et l'aspect de vieille femme » qui s'installe.

Quelques mois après la dernière grossesse, on voit également apparaître des troubles neuro-psychiques, qui consistent surtout en confusion,, insomnie, faiblesse psychique générale, dépression d'humeur, crises de fureur, d'anxiété et d'agitation.

Cet état dure trois ans.

Elle entre dans une maison de santé.

Son état mental guérit, mais l'état physique ne se remet pas et la malade ne reprend ni son poids ni son aspect d'autrefois; la faiblesse générale persiste.

A 48 ans, les troubles psychiques reviennent (crises d'agitation avec cris et larmes et quelquefois tendance impulsive provoquée par des hallucinations). Elle séjourné dans plusieurs maisons de santé, puis entre le 5 décembre 1928 dans notre service à l'hôpital Ste-Marie.

Examen objectif.

.....
(long examen révélant une forme complète de cachexie hypophysaire).
.....

Système nerveux.

- pas de paralysie oculaire,
- intégrité des mouvements du front, des paupières, du visage, de la langue, du palais,
- pas de dysarthrie, pas de dysphagie,
- intégrité des mouvements actifs et passifs de la tête, du front, des membres supérieurs et inférieurs,
- tremblement vibratoire des doigts et des mains étendus dans le geste du serment,
- force musculaire très diminuée (valeur indiquée au dynamomètre : 10 à droite, 8 à gauche),
- démarche normale, pas de Romberg,
- réflexes périostés et tendineux des membres supérieurs et inférieurs assez vifs, mais pas de clonus,

les cornéens, le pharyngien, les épigastriques, les abdominaux et les plantaires sont normaux,

-- pupilles de grandeur égale, moyenne, réagissant à la lumière et à l'accommodation,

— sensibilités supéeficielle et profonde normales,

— vision normale, champ visuel normal pour le blanc et les couleurs; fond d'œil normal,

— ouïe normale, Rynn et Weber physiologiques.

P. L. — Liquide limpide et incolore sortant goutte par goutte, B. W., négatif. Pas de modifications chimique et cytologique.

B. W. — Négatif dans le sang.

Radio. — La radiographie latérale du crâne ne met rien de particulier en évidence. Mais voici ce que l'on constate par contre dans la région de la selle turcique : disparition complète des processus clinoïdes antérieurs, disparition presque complète des processus postérieurs; lame quadrilatère fortement inclinée en avant. Le plan sellaire n'est pas approfondi, pas usé, et bien distinct de la cavité sellaire sous-jacente. L'hiatus est élargi aux dépens de l'espace laissé libre par la disparition des processus clinoïdes antérieurs. Dans la région sellaire (endo et supra sellaire) on ne trouve pas de calcification anormale.

Pendant la durée de cette hospitalisation, la malade est lucide, ses perceptions sont promptes; elle se souvient fort bien du passé et du présent, localise très bien dans le temps. Elle est seulement agitée, bruyante, logorrhéique.

Elle entend une voix qui lui dit tout ce qu'elle fait et doit faire et a l'impression que cette voix vient du rein droit. La malade affirme que c'est « son rein qui parle ». Elle se rend compte de l'étrangeté du phénomène et dit que « c'est vraiment quelque chose de très drôle ».

L'humeur est variable, parfois anxieuse. L'appétit est mauvais. Le sommeil laisse à désirer.

De décembre 28 à mai 29, les conditions physiques et mentales ne changent pas.

Au début de mai, on note une amélioration sensible de l'état mental. La malade est plus calme, parle moins, ne crie plus, dort bien.

Cependant l'état physique est inchangé et le poids est toujours de 31 kgs.

Vers le mi-juin, on commence un traitement d'endo-hypophysine. L'amélioration est rapide et remarquable; en moins de 15 jours, le poids s'élève de 31 à 35 kg. 600.

.....

Trois mois après, guérison complète (poids 50 kgs), persistant malgré cessation du traitement.

Voici comment l'auteur interprète les troubles mentaux dans son observation :

« Il y a deux périodes dans cette évolution psychique :

La 1^{re} au début de la maladie est contemporaine des troubles somatiques caractéristiques. Elle dure environ 3 ans.

La deuxième, à 8 ans de distance de la première, dure plus longtemps qu'elle.

La première avait un caractère anxieux-dépressif.

La deuxième réalisait un état maniaque accompagné d'hallucinations.

On ignore le rapport pathogénique qu'il peut y avoir entre ces troubles mentaux et l'affection hypophysaire.

.....

(L'auteur montre que les troubles psychiques ont été très souvent décrits dans diverses affections hypophysaires).

.....

Rappelons également que quelques auteurs comme DE CYON, BLAIS, LEVI, et ROTTSCHILD ont vu s'améliorer

avec le traitement opothérapique des troubles mentaux apparus au cours d'affection hypophysaire, ce qui démontrerait que ces troubles dépendent directement du fonctionnement de l'hypophyse.

Chez notre malade il est vrai, les désordres mentaux s'étaient déjà amélioré *avant* l'institution du traitement; c'est pourquoi il n'est pas possible d'établir sûrement une corrélation entre les deux faits. On peut seulement supposer l'influence de l'affection hypophysaire puisque les troubles psychiques ont apparus au début même de l'affection ».

2°) *Syndrôme digestif.*

Ce terme de syndrome digestif s'applique mal aux troubles gastro-intestinaux de la maladie de SIMMONDS; il évoque en effet un ensemble cohérent de symptômes orientés vers l'hypothèse d'une lésion organique du tube digestif; or, les troubles ressentis sont très disparates et fort peu suggestifs.

L'anorexie les domine tous par sa fréquence et son intensité. Elle est en effet tellement accentuée que le malade éprouve un dégoût profond pour les aliments. Les vomissements s'expliquent par cette répulsion; ce sont en effet des régurgitations immédiates que l'on observe seulement dans les cas où fut exercée une alimentation par contrainte.

Des douleurs abdominales ont été fréquemment signalées par les malades. Elles ont tantôt un type vésiculaire à irradiations ascendantes dans l'épaule droite, tantôt un siège épigastrique, tantôt une pré-

dominance lombaire. Elles seraient dues, pour ZONDEK, à des spasmes intestinaux d'origine vagotonique.

Effectivement, les examens radiologiques ont révélé un état spasmodique du tube digestif et un passage rapide du repas opaque.

Nous citons entre autres exemples, le compte-rendu radiologique d'une malade de KERL HERMAN (16), femme de 48 ans souffrant depuis de longues années d'inappétence, de pesanteurs gastriques, de vomissements.

« Estomac en forme de J.

Péristaltisme profond, évacuation rapide, bulbe normal sans troubles de remplissage. Cependant quelques irrégularités du pylore.

Au bout de 3 h. l'estomac est vide, le grêle rempli.

Au bout de 7 h. le repas occupe le cæcum et le colon ascendant.

Un lavement bismuthé rempli le gros intestin et pénètre un peu dans le grêle (Valvule de Bauhin insuffisante).

Un 2° examen infirme formellement les irrégularités du pylore et conclut à l'absence de lésions organiques ».

L'évolution ultérieure de cette observation se fit vers une cachexie profonde dont la nature hypophysaire fut prouvée par l'action entièrement favorable du traitement opothérapique.

Le chimisme gastrique n'a pas été souvent recherché. Dans un cas de REICHE (17), cependant, on lit ces résultats :

« déficit en H CL libre de 1,3 gr.

Acidité totale, 2,2 gr. ».

Ces résultats s'accordent avec les allusions beau-

coup moins précises qui sont faites dans quelques observations sur l'hypochlorhydrie dans la Maladie de SIMMONDS.

C'est pourtant là une notion importante qui mériterait d'être connue dans l'avenir.

Après cet exposé théorique des signes digestifs de la maladie de SIMMONDS, nous voulons en donner une illustration sous la forme d'une observation publiée par MERZ (18) en 1930.

Elle nous paraît doublement intéressante. Tout d'abord par l'importance primordiale des troubles digestifs qui ont forcé la main du chirurgien. Ensuite parce que nous y verrons l'intrication de ces troubles digestifs avec un fond mental d'anxiété et les obsessions dont ils font l'objet. Cette notion importante a été mise en valeur par le Professeur BICKEL de Genève.

« Antécédents héréditaires :

Grand-père, mort de cancer du foie.

Grand'mère du côté paternel, morte de tumeur osseuse.

Oncle, mort de cancer gastrique.

Père atteint d'hypernéphrome.

— Antécédents personnels :

Enfance normale.

Croissance rapide à partir de 13 ans.

Fort et intelligent à l'âge de 16 ans.

Depuis 1912, à la suite d'une angine :

Anorexie sans vomissement,

Diarrhée et amaigrissement.

En 1918, fait une grippe et depuis s'alimente de moins en moins.

En 1920, consulte le Pr JACQUET « Malade amaigri, supportant de petites quantités de nourriture à intervalles espacés. Hypochondriaque, hypoacidité gastrique. Poids 62 kgs ».

— En septembre 1921, le diagnostic porté est celui de *sténose duodénale, liée à un ulcus* avec légère hyperacidité.

On fait une gastroentérostomie postérieure complétée par une gastrectomie partielle (BILLEROTH 2).

Le malade revient à la clinique après l'opération et déclare qu'il ne peut se nourrir qu'avec de petites quantités d'aliments. Ces faits se révèlent exacts. On institue une alimentation par voie rectale et intraveineuse de sérum glucosé. Dès qu'on essaie l'alimentation normale, des pesanteurs gastriques réapparaissent, le poids diminue.

Les examens des selles montrent une assimilation insuffisante de l'albumine et des graisses, et plus mauvaise encore par alimentation forcée. (Dans ce dernier cas, la graisse n'est plus assimilée du tout; la moitié de l'albumine se trouve résorbée; tandis que dans l'alimentation volontaire, les proportions assimilées sont : la moitié pour les graisses, les 3/4 pour l'albumine).

On a donc diagnostiqué une insuffisance pancréatique et on a prescrit de la pancréatine.

— En 1922, le malade s'en va à Mantana. Là aussi il réclame qu'il pèse ses aliments, ce qui attire des soupçons sur son psychisme. Il fait un bref séjour à Lausanne, puis revient à Bâle.

.....
— De 1922 à 1928, l'état digestif est inchangé. Une cure d'insuline instituée après la constatation d'une hypoglycémie (0,70) ne donne aucun résultat sur l'amaigrissement.

.....
— Le 30 octobre 1928, le poids a beaucoup baissé, le malade a pris un aspect frippé et sénile.

Un métabolisme révèle une diminution de 35 %.

L'anorexie s'est accentuée, le malade se nourrit de jus de fruits, de bouillon, d'ovomaltine, de gélatine.

.....
— Novembre 1928, poids 37 k. 600. Glycémie 0,85. Nouveau traitement à l'insuline sans résultat.

.....

— En janvier 1929, les vomissements instantanés amènent une dénutrition considérable avec acétonurie.

On donne des aliments à la sonde. Mais l'insuffisance de la fonction biliaire se traduit par des selles acholiques d'odeur putride, très grasses.

— Le 16 mars 1929, mort.

L'autopsie a révélé un kyste hypophysaire avec destruction du lobe antérieur confirmant ainsi la nature de la cachexie.

Sur le tractus gastro-intestinal, on retrouve la cicatrice d'amputation pylorique et celle d'appendicectomie, mais aucune lésion organique susceptible d'expliquer les troubles digestifs ultérieurs ».

(Nous reverrons tout à l'heure, au chapitre d'anatomie pathologique, l'examen histologique complet de tous les viscères de ce même cas).

Nous venons de voir l'ensemble des signes de pure clinique offerts aux investigations médicales par les formes complètes de la maladie. Mais en d'autres circonstances et surtout dans les premiers stades de l'évolution, on ne peut demander une telle richesse de symptômes. Seuls quelques-uns d'entre eux figurent dans l'ensemble clinique. La cachexie et les troubles génitaux en font généralement partie. Les troubles des phanères, et l'aspect de sénilité précoce ne surviennent que plus tardivement. La bradycardie, les troubles digestifs, les troubles psychiques exigent certainement des facteurs constitutionnels favorables.

C'est dire qu'un diagnostic fondé sur une simple

impression clinique reste le plus souvent douteux. Il est fort heureux pour toutes ces raisons, de pouvoir compter sur l'appoint du laboratoire.

Celui-ci est à même d'apporter quelques arguments nouveaux dont deux au moins ont une importance de premier plan : l'abaissement du métabolisme basal et l'hypoglycémie.

Le Métabolisme basal est nettement abaissé; ceci est une constatation déconcertante et bien curieuse au cours d'un état de cachexie où la logique et l'expérience clinique permettraient de soupçonner une hyperactivité des échanges.

Or, ce symptôme est constant. Il existe dans les 23 observations où cette mesure a été pratiquée. Le seul cas où les chiffres trouvés indiquent un métabolisme normal (+ 5 %), c'est précisément un de ceux qui nous ont paru contestables.

Et ce qui frappe encore plus que le fait même de cet abaissement, c'est la proportion qu'il comporte dans la plupart des observations. Moins 30 %, moins 40 %, sont les valeurs courantes et le maximum de moins 49 % observé par REYE en 1926 ne nous semble pas surprenant en regard des chiffres précédemment signalés.

L'hypothyroïdisme, l'état de jeûne ne donnent pas un tel résultat et ce trait original de la cachexie hypophysaire se retrouve dans l'hypophysectomie expérimentale.

Le pouvoir dynamique spécifique n'a été mesuré

que 13 fois dans nos 78 observations. Par l'ensemble des 13 chiffres obtenus, il manifeste une tendance à la diminution.

L'expérimentation confirme la nature de cette tendance, aussi bien dans le sens d'une baisse par hypophysectomie, que dans le sens d'une hausse par greffe hypophysaire.

Signalons encore, sans vouloir en tirer une conclusion prématurée, que KNIPPING a découvert une diminution du pouvoir dynamique spécifique pendant la grossesse.

La glycémie est presque constamment abaissée dans la cachexie hypophysaire. Sur 17 mesures pratiquées à jeun, 13 se sont montrées inférieures aux chiffres normaux, au-delà d'une marge de 10 % d'erreurs ou de variations accidentelles. La valeur moyenne était de 0 gr. 70 par litre et la plus basse de 0 gr. 50 (SUCHIER (20)).

Ce symptôme a été découvert forfuitement. Les premiers cas de cette « cachexie endogène » dont les médecins ne trouvaient pas de cause organique, leur ont suggéré une cure d'engraissement à l'insuline. Celle-ci pratiquée sur des sujets hypoglycémiques, a instantanément provoqué des accidents d'intolérance.

Une étude approfondie a d'ailleurs montré que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie de SIMMONDS étaient particulièrement complexes. Il existe une véritable labilité de la fonction insulaire du pancréas.

Ces perturbations se traduisent par des contradictions apparentes entre le chiffre de la glycémie et celui de la tolérance aux hydrates de carbone. Rien n'est plus suggestif à cet égard que l'article déjà cité de STEINITZ et THAU (14). Il décrit 5 cas de cachexie hypophysaire :

Dans le 1^{er} cas, il y eut : hypoglycémie, diminution de la tolérance aux hydrates de carbone, efficacité de l'insuline.

Dans le 2^e cas : hypoglycémie, diminution de la tolérance au H. de C., intolérance à l'insuline, qui pourtant était efficace.

Dans le 3^e cas : hypoglycémie, augmentation de la tolérance au H. de C., intolérance à l'insuline, qui était efficace.

Dans le 4^e cas : hypoglycémie, tolérance augmentée au H. de C., intolérance à l'insuline.

Dans le 5^e cas : glycémie normale, tolérance diminuée, intolérance à l'insuline.

La lecture de ces cas laisse une grande perplexité sur la nature des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, et suggère une grande prudence dans l'emploi de l'insuline. Seul ZONDEK a obtenu une amélioration par une cure d'insuline isolée.

L'examen du sang révèle des modifications fréquentes de la formule : une anémie modérée aux environs de 3.500.000 avec une réduction proportionnelle de l'hémoglobine;

Une diminution inconstante du nombre des monocytes.

Une éosinophilie sur laquelle il convient d'insister, car la moyenne des pourcentages recueillis systématiquement donne la proportion de 5 %.

La Radiographie de la selle turcique donne en général peu de renseignements. Cependant, trois ordres de modifications peuvent y être notés :

1°) un élargissement de la selle avec disparition des processus clinoïdes, dans les tumeurs hypophysaires.

2°) une diminution de courbure avec aspect infantile de la selle, dans les agénésies de l'hypophyse.

3°) des taches sombres projetées sur la surface hypophysaire, semblant correspondre à des calcifications de la glande.

L'évolution spontanée de la maladie de SIMMONDS est la mort, qu'elle voisine pendant les derniers temps. Nous n'insisterons pas sur ces stades ultimes que rien ne caractérise cliniquement, sinon l'impression d'horreur qu'inspire véritablement le malade.

Tels sont les symptômes observés dans la cachexie hypophysaire.

Nous craignons que leur inégal développement et

la longueur de certaines descriptions n'aient pas permis de saisir la véritable physionomie de l'affection. En pratique, elle pose au médecin un diagnostic de maigreur endogène pour laquelle toutes les explorations cliniques, radiologiques et bactériologiques habituelles ont éliminé les causes les plus courantes. La perplexité du médecin est donc très compréhensible. L'aménorrhée lui semble découler naturellement de la déficience de l'état général; l'aspect de sénilité précoce ne survient que tardivement et ne constitue pas un élément usuel de son raisonnement clinique. Il faut donc qu'il soit très averti et favorisé par les hasards d'un examen systématique pour être à même d'utiliser l'abaissement du métabolisme basal et l'hypoglycémie. Les autres symptômes, même les troubles psychiques et digestifs ne sont au fond que des curiosités scientifiques qui n'interviennent pas dans l'identification du diagnostic, sinon pour l'égarer.

La difficulté du diagnostic d'une forme typique complète, fait concevoir celle que peut éprouver un médecin à identifier une forme fruste.

Les formes cliniques sont pourtant nombreuses, depuis que le traitement précocément institué a enrayé la progression des symptômes et créé des formes abortives thérapeutiques.

Formes cliniques.

Qu'est-ce qu'il faut entendre par cette expression usuelle de « forme clinique » dans la maladie de SIMMONDS ?

Nous devons à ce propos des précisions, car il convient de définir les signes caractéristiques de la maladie et de démarquer les frontières entre les formes cliniques et des syndromes plus éloignés que nous envisagerons tout à l'heure sous le nom de parenté morbide. Or, ces précisions doivent être partiellement arbitraires car elles trancheront dans une infinité de formes échelonnées en gamme continue depuis le cas typique jusqu'à la plus lointaine parenté.

Nous avons choisi la position suivante : les symptômes nécessaires et suffisants pour le diagnostic sont *l'amaigrissement, l'aménorrhée, l'abaissement du métabolisme basal*. Nous écarterons de cet ensemble :

1°) la sénilité précoce, parce qu'elle est un symptôme tardif et,

2°) l'hypoglycémie, parce qu'elle s'insère dans des modifications trop contradictoires du métabolisme des hydrates de carbone.

Nous envisagerons donc deux sortes de formes cliniques : celles qui sont *incomplètes*, réduites aux trois signes caractéristiques; celles qui sont *atypiques*, par suite de l'anomalie d'un symptôme acces-

soire ou par l'association d'un syndrome supplémentaire.

C'est par une forme abortive thérapeutique que nous ouvrons ce chapitre. Elle nous semble parfaitement représentative de ces syndromes peu évolués qu'on observe actuellement sous l'influence du traitement.

Nous rapporterons l'observation qu'il nous a été donné d'étudier récemment après le Pr BICKEL et le Dr Etienne MAY.

« Mlle Ch..., âgée de 22 ans, a présenté une santé tout à fait normale jusqu'à la fin de 1932. Elle est née à terme, pesant un poids normal et n'a présenté pendant son enfance, ni maladie grave, ni troubles du développement. Elle a été réglée à 11 ans et, depuis cette époque, la menstruation a toujours été parfaitement régulière.

En décembre 1932, elle commence brusquement à maigrir, sans qu'une maladie antérieure ou des facteurs psychiques puissent en donner l'explication. Cet amaigrissement n'a été précédé d'aucun prodrome et il ne s'accompagne d'aucun symptôme précis permettant d'incriminer soit une lésion viscérale, soit une infection chronique. La malade, dont le poids normal oscillait entre 48 et 50 kgs va tomber à 45 kgs en avril 1933; le poids reste stationnaire pendant l'été, puis une nouvelle chute se produit : la balance accuse 42 kgs en octobre, 40 kgs en décembre, 33 k 500 en mars 1934.

En même temps, les règles, qui avaient toujours été parfaitement normales vont se suspendre. Il y a encore des règles, extrêmement réduites, en janvier et février 1933; puis, l'aménorrhée devient complète.

Cet amaigrissement entraîne un fléchissement de l'état général, la malade se fatigue vite et doit renoncer à une grande partie de son activité. Elle n'est toutefois pas confinée au lit, et l'asthénie est certainement moins marquée

que l'amaigrissement. Les fonctions digestives sont troublées, l'appétit est devenu à peu près nul, et, à certains moments, il existe même un dégoût invincible pour les aliments aussi marqué que dans l'anorexie mentale.

La malade voit successivement plusieurs médecins et reçoit des traitements divers, comportant notamment de l'opothérapie ovarienne ou pluri-glandulaire; le tout sans résultat. En février 1934, on la soumet à une cure d'insuline à la dose de 10 unités avant le repas; cette dose minime est mal supportée et déterminé dans les 3 heures qui suivent des réactions hypoglycémiques typiques (malaise, étourdissement, menace de syncope).

En mars 1934, la malade consulte à Genève le P^r BICKEL qui pose le diagnostic de cachexie hypophysaire et le confirme par une série d'examens de laboratoire. Ces examens nous ont été aimablement communiqués par le P^r BICKEL que nous remercions de son obligeance.

Glycémie à jeun	0 gr. 70 et 0 gr. 62
Hyperglycémie provoquée à jeun ...	0 gr. 62
Ingestion de 30 gr. de glucose :	
après 1 heure	1 gr. 02
après 2 heures	0 gr. 88
après 3 heures	0 gr. 62
après 4 heures	0 gr. 62
Calcium total du sérum	10 mmgr.
Cholestérol	1 gr. 90
Urée	0 gr. 33
Chlore plasmatique	3 gr. 60
Phosphore minéral	25 mmgr.
Réserve alcaline	79 volumes
Métabolisme basal	— 14,1 %
Examen cytologique du sang :	
Globules rouges	4.820.000
Globules blancs	8.600
Polynucléaires neutrophiles	63 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	28 %
Monocytes	5 %

Le P^r BICKEL nous adresse la malade que nous voyons en avril 1934. C'est une grande fille tout à fait décharnée, brune, aux traits accentués, le visage est maigre, avec un arc maxillaire inférieur assez peu développé. Il paraît d'ailleurs s'agir là, en partie, d'un type familial. La mère est en effet grande et maigre avec un petit menton. Elle a eu des irrégularités menstruelles et sa ménopause est survenue de bonne heure. On peut noter en outre qu'un frère, âgé de 15 ans, mesure déjà 1 m. 80. Le père et une sœur paraissent être de morphologie normale.

Il n'existe aucune dystrophie apparente. D'ailleurs l'hérédospecificité recherchée tant par l'examen clinique que par les réactions sérologiques n'est pas démontrée et rien ne permet de la mettre en cause.

On ne peut pas dire non plus que la malade présente un type endocrinien bien net; en particulier, elle n'a rien d'une hypothyroïdienne; elle est vive, animée, un peu déprimée seulement par sa maladie et si elle présente une frilosité relative, l'extrême maigreur l'explique suffisamment. Le système pileux est plutôt abondant. La malade déclare bien qu'elle perd ses cheveux, mais ceux-ci restent encore très suffisamment fournis et ne sont ni gris ni secs. Les sourcils sont épais et il existe un début de favoris en haut des joues. Il n'y a rien à noter de spécial du côté des poils axillaires et pubiens qui se sont peut-être un peu raréfiés depuis le début de la maladie, sans que le fait soit bien évident.

Les ongles ne sont ni cassants ni striés; par contre, ils présentent tous à leur base une lunule extrêmement marquée et très blanche que l'on verra évoluer à la suite du traitement.

La peau est remarquablement sèche et desquame facilement le corps thyroïde n'est pas perceptible.

Le poumon est absolument normal et son intégrité a été confirmée par un radiographe, il en est de même du foie et de la rate; il n'existe aucun ganglion perceptible. L'examen du système nerveux est de même parfaitement négatif.

Il existe par contre des signes anormaux du côté de l'appareil circulatoire. Le pouls est en effet très lent : il bat à 45 par minute; et cette bradycardie s'accompagne d'un

véritable effondrement de la tension artérielle qui donne les chiffres suivants :

Maximum	8
Minimum	5

La radiographie enfin montre une selle presque normale et révèle l'existence d'une grosse ptose gastrique.

Le traitement prescrit par le Pr BICKEL comporte une injection quotidienne intra-musculaire de Praephyson jointe à l'ingestion de 5 dragées de Préloban et de 2 dragées de Progynon. Sous cette influence, l'amaigrissement s'arrête; mais la reprise de poids est d'abord très lente : entre le milieu de mars et la fin d'avril, le poids reste stationnaire entre 34 kgs, et 34 kgs 400. Fin avril, nous prescrivons le port d'une ceinture à pelote.

Au mois de mai, l'amélioration s'accroît et le tableau des poids est le suivant :

8 mai	34 kgs 700
15 mai	35 kgs 200
22 mai	35 kgs 200
29 mai	35 kgs 400

En même temps la malade se sent moins fatiguée, moins nerveuse; l'appétit devient meilleur, et les digestions sont plus faciles.

Le 29 mai, le poulx est remonté à 54, la tension artérielle à $8 \frac{1}{2}$ - $5 \frac{1}{2}$; en même temps, la lunule blanche a quitté la base des ongles, poussée en avant par un ongle nouveau de coloration rosée normale, l'ongle présente ainsi un aspect bicolore avec une moitié inférieure rose.

Les injections de Praephyson sont portées à la dose de 2 ampoules, le progynon est remplacé par le Prolan.

En juin, l'amélioration se poursuit :

5 juin	36 kgs
12 juin	35 kgs 700
19 juin	36 kgs 300
26 juin	36 kgs 500
3 juillet	36 kgs 700

L'état général a continué à se remonter. Le poulx est à

60 avec une tension artérielle de 9-5. Les ongles sont redevenus normaux, la tache blanche a disparu sur la plupart d'entre eux et ne persiste que sur quelques-uns et tout à fait au sommet. Une nouvelle analyse de sang faite au début de juillet a montré que la glycémie était revenue à sa valeur normale de 20 grammes et que la cholestérinémie était remontée jusqu'à 2 gr. 14.

Par contre, l'aménorrhée a persisté. La malade signale seulement que tous les mois, pendant une semaine environ, elle se sent moins bien, plus fatiguée et gagne peu de poids; une seule fois, au mois de juin, elle a éprouvé une sensation de douleur vague dans le bas-ventre, mais aucune menstruation n'est apparue. Dans ces conditions, la dose de Prolan est augmentée, et on y joint, pendant la seconde moitié du mois, une opothérapie folliculaire et à la fois par injection et per os.

La malade part en vacances au bord de la mer à la fin de juillet. L'amélioration progresse à un tel point qu'à la fin d'octobre, la malade a gagné 10 kilos et est complètement transformée, tant au physique qu'au moral. Seules les règles n'ont pas encore réapparu. »

Notons que cette observation contient les traits principaux de l'affection : un amaigrissement progressif qui devient bientôt extrême, une aménorrhée totale, un abaissement remarquable du métabolisme basal. Quelques symptômes de moindre valeur y figurent aussi : l'hypoglycémie avec intolérance à l'insuline, un abaissement considérable de la pression artérielle avec un ralentissement du pouls.

Cette observation n'est qu'un exemple des formes incomplètes, aux aspects très variés, où manque tel ou tel symptôme.

Dans notre observation manquait l'aspect de sénilité précoce, ceci est habituel aux formes ébauchées,

observées peu de temps après le début, car le symptôme est tardif.

A côté des formes incomplètes, nous rangeons parmi les formes cliniques de la maladie de SIMMONDS les cas rendus atypiques par l'anomalie d'un symptôme à condition que celui-ci ne soit pas un des signes caractéristiques de la maladie.

Sinon, il faudrait, selon nos définitions, le rayer du cadre de la cachexie hypophysaire et le considérer comme une simple parenté morbide.

Il existe des formes avec hyperglycémie.

L'observation originale publiée par MAY et LAYANI en est une excellente représentation.

La voici in extenso :

« Mlle Vais..., 16 ans 1/2, entre à l'hôpital Cochin pour un amaigrissement extrême accompagné d'acrocyanose. Les antécédents héréditaires sont négatifs; dans ses antécédents personnels, on retrouve de petits signes endocriniens. Toute petite, son embonpoint avait frappé son entourage : à 33 mois, elle pesait 21 kgs; à 8 ou 9 ans, elle avait encore les mains extrêmement potelées avec un poignet à peine marqué par un léger sillon entre deux masses adipeuses. Elle était également très frileuse, ayant constamment les mains et les pieds froids, couverts d'engelures, malgré les gants de laine qu'elle portait constamment pendant la saison froide. Vers 10 à 11 ans, les engelures ont disparu, mais les mains sont restées froides et ont commencé à devenir violettes.

Elle a été réglée à 15 ans et d'une façon tout à fait normale pendant un an; durant ce temps, elle a grandi beaucoup. A 16 ans, les règles se sont supprimées et n'ont plus reparu. En même temps, la cyanose des extrémités a beaucoup augmenté et surtout la malade a commencé à maigrir; cet amaigrissement a pris bientôt des proportions impor-

tantes, à tel point que lorsque nous voyons la malade, son poids n'est plus que de 33 kgs 300. Son état général est peu touché par cette fonte tissulaire, et si elle se sent vite fatiguée, elle mène pourtant une vie normale et reste capable d'aider ses parents dans leur commerce de marchands de vin.

A l'examen, cet amaigrissement est véritablement impressionnant; le visage est creux et tiré; sur le corps, le panicule cellulo-adipeux semble avoir complètement disparu; les apophyses épineuses, les crêtes iliaques sont saillantes et paraissent vouloir percer la peau. La malade est peu active, apathique, très sensible au froid. Les mains sont le siège d'une acrocyanose très marquée; elles sont d'un violet foncé, extrêmement froides par tous les temps et constamment moites. Les pieds présentent des phénomènes du même ordre, mais beaucoup moins accentués; les jambes ont une coloration violacée, diffuse, avec une peau épaisse, un peu infiltrée, difficile à plisser. Le nez et les oreilles sont également froids et cyanosés. La malade saigne facilement du nez et des gencives; elle présente des ecchymoses pour le moindre traumatisme et parfois même spontanément.

L'examen systématique ne révèle par ailleurs aucun trouble organique. Le pouls est à 76, la tension artérielle à 12,7; la radioscopie montre un cœur petit, en goutte. A noter l'existence d'une mèche de cheveux blancs; le sourcil gauche est également blanc dans sa partie interne.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Métabolisme basal	— 34 %
Glycémie	1 gr. 38
Cholestérinémie	1 gr. 80
Urée du sang	0 gr. 30
Constante d'Ambard	0,08

Réflexe oculo-cardiaque positif (P. varie de 76 à 60).

Réflexe solaire indifférent.

Les divers tests glandulaires ne donnent pas de renseignements bien nets. L'épreuve de Goetsch est négative, l'injection d'adrénaline n'étant accompagnée ni d'une accélération notable du pouls, ni d'une élévation nette de la tension ar-

térielle; l'injection de lobe postérieur d'hypophyse n'augmente pas la tolérance aux hydrates de carbone.

L'épreuve des bains chauds et froids montre le déséquilibre des réflexes vaso-moteurs vis-à-vis du froid; en effet, si on plonge les mains de la malade dans l'eau froide, l'indice oscillométrique, au lieu de diminuer, ne se modifie pas à droite et il augmente à gauche.

La formule sanguine est normale, mais il y a des troubles de la coagulation; le temps de saignement est de 6 minutes; le temps de coagulation est nettement augmenté: la coagulation n'est complète qu'en 40 minutes, et elle se fait suivant le type plasmatique. Le signe du lacet est légèrement positif. Les hématoblastes enfin sont diminués et on en compte 60.000 par mm³.

La malade passe 4 semaines à l'hôpital sans autre traitement que le repos complet et une alimentation copieuse. Elle reprend alors un peu de poids, passant de 33 kg. 300 à 35 kg. 700. Elle sort le 7 juin et à partir de ce moment, elle reçoit chez elle, pendant 3 mois, une injection de 10 unités d'insuline au repas de midi, pendant 3 semaines par mois. A partir de ce moment, l'augmentation devient régulière et rapide, atteignant 11 kgs à la fin d'août. Le mois avant, elle continue à se poursuivre, malgré l'abandon de tout traitement et la reprise d'une vie active; notre malade pèse ainsi 51 kg. vers le milieu de septembre et 54 kg. vers la mi-novembre.

A cette date, les autres symptômes ne se sont guère modifiés. Les règles n'ont pas reparu, l'acrocyanose existe toujours, peut-être un peu moins accentuée. La glycémie est revenue au taux normal de 1 gr. 05. Par contre, le métabolisme basal presque aussi bas que lors du premier examen, se chiffre par une diminution de 30 %.

A partir de la mi-novembre, la malade prend des extraits thyro-ovariens à la dose quotidienne de 0 gr. 10 d'extrait thyroïdien et 0 gr. 40 d'extrait ovarien. Sous l'influence de ce traitement le métabolisme redevient normal le 26 décembre. Le 10 janvier, apparaît une ébauche de menstruation avec écoulement sanguin très peu abondant pendant 48 heures.

Le 8 février, les cachets sont remplacés par des injections d'hormovarine, faites d'ailleurs assez irrégulièrement. Il n'y a pas de nouvelle menstruation, mais, malgré la persistance de l'acrocyanose, la malade se sent en parfait état; elle a continué à engraisser et pèse actuellement 58 kg., ce qui représente, depuis le mois de mai dernier, un gain de 25 kg. ».

Cette observation clinique est-elle réellement une cachexie hypophysaire ? Il pourrait venir à l'esprit un doute fondé sur la guérison obtenue sans l'intervention de l'extrait hypophysaire. Nous réfutons cet argument, car s'il est vrai qu'un syndrome endocrinien trouve sa preuve dans l'efficacité du traitement opothérapique approprié, il est vrai également que certains troubles glandulaires de nature fonctionnelle peuvent réaliser leur guérison spontanée. Personne ne refusera un diagnostic de diabète prononcé devant un syndrome permanent de glycosurie et d'hyperglycémie, sous le prétexte qu'il guérit sans l'usage de l'insuline.

Au surplus une observation très voisine a été publiée par ZONDEK et KOHLER : il s'agissait également d'une dénutrition extrême avec aménorrhée, abaissement du métabolisme basal, et hyperglycémie à 1 gr. 35 et ici encore la reprise de poids fut obtenue par l'insuline.

L'insuline dans des cas de ce genre, joue le rôle d'un traitement symptomatique.

Des formes de cachexie hypophysaire se rendent anormales par l'association d'un syndrome supplémentaire.

Envisageons d'abord toutes celles qui s'adjoignent les signes d'une atteinte mésentéphalique. De telles formes s'observent parfois à la suite d'infections et plus souvent encore dans les cas de tumeur de l'hypophyse qui irritent mécaniquement le plancher du 3^e ventricule. Dans ces derniers cas, l'examen relève un agrandissement de la selle turcique, une hémianopsie bilatérale, de violents accès de céphalée orbitaire ou fronto-temporale, enfin parfois une stase papillaire.

Parmi les syndromes mésentéphaliques associés, il faut noter la très grande fréquence du diabète insipide. Parfois s'observe un trouble inverse; il s'agit de phénomènes de rétention d'eau avec oligurie et perte de la sensation de soif. Signalons encore des crises de somnolence. Enfin, des troubles du rythme cardiaque.

Des affections endocriniennes peuvent s'associer à la cachexie hypophysaire.

Un cas de maladie de SIMMONDS a débuté immédiatement après la guérison d'une maladie de BASEDOW.

Une tumeur des glandes para-thyroïdes ayant provoqué de nombreux troubles de l'ossification (fracture, ostéite fibreuse) s'est surajoutée à l'évolution habituelle d'une cachexie hypophysaire. BERNHARDT (1929).

Insistons surtout sur l'association de la cachexie hypophysaire avec l'infantilisme. Le plus beau cas en a été cité par DE RUDDER. Nous extrayons de son observation le passage suivant :

« Sophie H..., 9 ans 1/2.

Entre pour cachexie extrême qui constitue le signe le plus important.

Par ailleurs, un nanisme très prononcé : taille 1 m. (comme celle d'un enfant de 5 ans); poids 11 kgs 2 (comme celui d'un enfant d'un an 1/2).

Peau sèche, flasque, visage maigre, avec les plis de la mimique très accentués.

Grande faiblesse (pendant des heures entières, l'enfant reste tranquillement assise, appuyée sur un coussin). Les mouvements sont pénibles.

Appétit minime. L'enfant mange lentement, souvent, et par petite quantité.

D'après l'entourage, la première enfance a été normale et la croissance régulière.

Pas de cause nette, pas de syphilis ni de tuberculose, poumons sains, cœur normal.

La coïncidence de cachexie et de troubles de croissance a fait penser à la maladie de Simmonds et le diagnostic a été confirmé par la radio : la surface de projection transversale de la selle turcique est de 27 mm². Elle correspond à celle d'un enfant de un an, d'après les mensurations de SERTORIUS. Elle aurait dû être à cet âge de 66 mm² et d'après la taille de 57. Donc la selle turcique est très petite et comme l'hypophyse ne peut être plus grande, on conclut à une hypoplasie intense de cet organe ».

A la fin de cette observation, et pour la même malade, DE RUDDER relate encore les troubles nerveux d'une hérédito-ataxie, qui lui suggèrent l'origine héréditaire de l'hypoplasie hypophysaire.

Traitement.

Le seul traitement de la maladie de Simmonds est l'extrait hypophysaire.

Les constatations anatomiques répétées d'une lésion élective de l'hypophyse et partant de là, la notion d'une insuffisance de cette glande, avaient amené logiquement REYE à tenter en 1922 le premier essai thérapeutique dans ce sens. Il le fit dans des conditions héroïques :

« Le diagnostic de cachexie hypophysaire étant posé, il m'a semblé qu'un traitement par le lobe antérieur d'hypophyse devait être efficace. J'ai prélevé moi-même des hypophyses à l'abattoir. Et ceci fut fait pendant 5 mois. Un résultat merveilleux fut obtenu... » REYE (1922) (14).

Cette année 1922 fait le partage, sur notre tableau synoptique, entre les cas mortels et les cas améliorés ou guéris.

L'expérience clinique a confirmé la notion théorique de l'insuffisance hypophysaire. Cet argument nous servira.

Or, cette expérience clinique s'est élargie par les essais thérapeutiques, des extraits thyroïdiens, surrénaux, etc..., que semblaient justifier certains symptômes. Chaque fois qu'un de ces extraits était administré isolément en dehors du traitement hypophysaire, il restait inefficace. Par contre, il favorisait sou-

vent l'action de l'hypophyse. Retenons encore ces faits qui donneront à nos déductions un plus grand développement.

L'extrait hypophysaire *total* a été préconisé. Certains auteurs cependant (REYE lui-même) préfèrent un extrait *pur* de lobe antérieur.

Les préparations sont nombreuses, très difficiles à préparer, et presque toutes imparfaites.

Une grave question se pose : l'opothérapie doit-elle être poursuivie indéfiniment (dans le rôle substitution); peut-elle être momentanément utilisée (dans le rôle de stimulation) ?

La stabilité de la guérison répond pratiquement à cette question.

Et c'est d'après l'évolution ultérieure qu'on est en droit de conclure, dans certains cas, à une atteinte grave, organique de l'hypophyse; dans d'autres cas à une atteinte légère, peut-être simple perturbation fonctionnelle.

Anatomie pathologique.

Nous bornerons cette étude à l'exposé de notions essentielles.

La plus importante réside sans aucun doute dans l'électivité de la lésion hypophysaire. Les nombreuses autopsies pratiquées dans les premières années de l'histoire de la maladie ont toutes révélé la présence

de cette lésion. Seule sa nature variait. Par contre, les autres viscères offraient une intégrité surprenante.

La nature de la lésion hypophysaire est indifférente; ce qui importe c'est qu'elle soit assez profonde pour détruire fonctionnellement la glande. La maladie de SIMMONDS a donc une spécificité physiologique, mais pas de spécificité anatomique. La plus belle preuve en est donnée par l'observation de « de Gennes » (29) où manquait toute lésion anatomique.

Pourtant, parmi les diverses lésions qui ont été décrites, l'une d'elles est particulièrement fréquente. C'est l'*atrophie simple* de la glande. Extérieurement, cette lésion se traduit par la dureté la diminution de poids de l'organe (10 à 40 centigrammes au lieu de 60). Microscopiquement, son aspect est tellement typique qu'il a inspiré à tous les auteurs à peu près les mêmes termes descriptifs. Nous les empruntons à l'observation de GRAUBNER (4).

« L'examen microscopique montre l'absence de modification de l'infundibulum et du lobe postérieur; par contre, la portion intermédiaire est intéressée par le processus qui a touché le lobe antérieur.

La capsule de l'hypophyse est fortement épaissie; elle est faite d'un tissu conjonctif pauvre en noyaux. De cette capsule se détache vers l'intérieur du lobe antérieur un système de travées de tissu conjonctif. Ces travées murent de nombreux îlots de cellules glandulaires. L'épaisseur des travées correspond environ au diamètre des îlots cellulaires. A certains en-

droits les travées deviennent progressivement plus minces et ne se différencient plus que très peu de l'interstice normal.

Les cellules parenchymateuses elles-mêmes sont petites et atrophiques. Dans la préparation de VAN GISON on ne trouve que deux genres de cellules : 1° les cellules avec noyaux petits, arrondis, riches en chromatine et avec protoplasma jaunâtre; 2° des cellules avec un noyau plus grand, assez pâle, pauvres en chromatine.

Les colorations à l'éosine indiquent un protoplasma éosinophile. On reconnaît également des cellules basophiles bien qu'il y en ait beaucoup moins, semble-t-il ».

A ce dernier point de vue, des prédominances cellulaires, les descriptions varient. Nous avons relevé dans nos 78 observations :

un cas d'atteinte isolée des cellules éosinophines (REICHE) (1927) (17).

trois cas d'atteinte très prédominante des cellules éosinophiles;

trois cas dans lesquels la destruction des cellules basophiles est prédominante.

Ces données fragmentaires ne permettent pas de conclusion.

En dehors de l'atrophie hypophysaire qui donne l'aspect de beaucoup le plus fréquent, on peut encore découvrir à l'autopsie des cancers primitifs ou secondaires, des kystes, des gommes tuberculeuses ou syphilitiques.

Le tableau suivant classera ces lésions suivant leur fréquence.

Sur les 78 cas publiés, 40 ont comporté un examen anatomique et ces 40 cas se répartissaient ainsi qu'il suit :

25 cas d'atrophie du lobe antérieur;

5 cas d'adénome;

2 cas de cancer;

2 cas de kyste;

1 gomme syphilitique;

3 scléroses inflammatoires, dont l'une de nature tuberculeuse;

2 cas d'accidents avec traumatismes crâniens.

Les autres glandes endocrines sont souvent intactes; cependant dans quelques cas elles sont atrophiées ou présentent des images histologiques d'involution fonctionnelle. Dans ces cas, les glandes les plus souvent touchées sont par ordre :

les glandes génitales;

la thyroïde;

les surrénales (surtout la portion corticale).

Enfin les différents viscères sont souvent atrophiés au delà des proportions de la cachexie.

Pathogénie de la Cachexie Hypophysaire.

Les deux derniers chapitres ont sans doute donné au lecteur une conviction très ferme concernant l'origine hypophysaire de la maladie de SIMMONDS.

Ils ont apporté l'un et l'autre un argument fondamental dont l'association suffit à l'endocrinologue pour incriminer une lésion glandulaire.

L'étude anatomique a montré que l'unique lésion était localisée à l'hypophyse.

Le traitement a montré que l'opothérapie était à la fois nécessaire et suffisante pour conjurer la marche fatale de l'affection.

L'origine glandulaire hypophysaire est donc généralement admise.

On pourrait se demander tout au plus si la lésion de l'hypophyse n'agit pas indirectement par l'intermédiaire des centres nerveux infundibulaires. Cette hypothèse n'est pas invraisemblable mais elle n'atteint pas la prépondérance de l'hypophyse aux diverses sécrétions de laquelle est peut-être en effet soumis le fonctionnement des multiples centres d'encéphaliques.

Cette question concerne la physio-pathologie de la maladie.

Le fait est admis : l'hypophyse est primitivement en cause.

Les hypothèses naissent à partir du moment où il faut expliquer la nature de cette atteinte hypophysaire.

Elle s'explique d'elle-même dans les cancers, kystes, adénomes, infections, bien que dans beaucoup de cas l'isolement de cette lésion laisse une grande perplexité sur le déterminisme hypophysaire.

Mais là où le cas est réellement embarrassant c'est

lorsqu'il s'agit d'une atrophie hypophysaire dont le type parfait est réalisé après la grossesse.

SIMMONDS avait admis une origine embolique post-puerpérale. Il fondait son opinion sur la fréquence des accidents infectieux contemporains de la dernière grossesse et il pensait en apporter une confirmation anatomique par une étude qu'il fit avec BENDA sur la vascularisation hypophysaire et dans laquelle il démontra que seul le lobe antérieur recevait des artères terminales ce qui expliquait l'atteinte exclusive de ce lobe.

Cette conception n'est pas au fond très satisfaisante. Il apparaît rapidement au sens critique qu'on ne peut pas admettre le hasard d'une oblitération de l'artère hypophysaire alors que l'embolie d'une artère cérébrale d'aussi petit calibre ne manquerait pas de provoquer dès symptômes sensibles.

Aussi cette théorie a-t-elle trouvé peu de crédit.

Les théories qui lui ont succédé ont fait une part de plus en plus large au facteur physiologique qui seul permet d'accepter une lésion aussi précise que celle de la Maladie de SIMMONDS.

REYE ne veut pas cependant abandonner dans sa théorie la participation vasculaire. Il dit :

« Je suis d'avis qu'il s'agit de phénomènes thrombotiques.

En voici les raisons :

« 1° SIMMONDS n'a pas montré la preuve de l'embolie et il n'a pas décelé le point de départ de l'em-

bolus; il serait par ailleurs curieux que celui-ci vienne-précisément obstruer un aussi petit vaisseau que l'artère hypophysaire.

2° On sait que les thromboses surviennent facilement après des hémorragies graves.

3° Le lobe antérieur s'hypertrophie pendant la grossesse pour reprendre une forme normale après l'accouchement.

Il semble qu'à ce moment-là peuvent se constituer facilement des thromboses.

MARESCH formule une opinion beaucoup mieux adaptée au rôle physiologique de l'hypophyse. Il admet un épuisement de la glande par la puerpéralité.

Cette théorie paraît infiniment plus vraisemblable. Bien qu'elle fut imaginée en 1914, elle se trouve cependant actuellement en parfait accord avec les relations établies depuis cette date entre l'hypophyse et les glandes génitales. On sait en effet que la grossesse même normale s'accompagne de modifications histologiques dans le lobe antérieur de l'hypophyse; on y voit apparaître notamment de grandes cellules à protoplasme éosinophiles et qu'on a désignées sous le nom de « cellules de grossesse ».

Récemment, MEYER, LÉONARD, HISAW et MARTIN ont montré qu'on pouvait reproduire ces altérations par l'injection de quantité importante de folliculine; on observe alors une inhibition des hormones gonado stimulantes; les cellules de grossesse apparaissent dans l'anté-hypophyse en même temps que les cel-

lules basophiles diminuent de nombre. Il y a donc là comme l'amorce d'une insuffisance hypophysaire qui, chez les sujets prédisposés, ayant une fragilité particulière, constitutionnelle ou acquise de l'hypophyse, pouvait devenir le point de départ d'une lésion évolutive.

Ces travaux ont au fond mis au point la conception moderne de la maladie de SIMMONDS.

Cette conception basée directement sur l'origine puerpérale de l'affection, montre parfaitement la nature fonctionnelle du trouble hypophysaire et la possibilité pour lui d'aboutir à une lésion organique.

La perturbation fonctionnelle de l'hypophyse est certainement la seule et véritable cause de toutes ses formes cliniques qui cèdent rapidement à l'action stimulante de l'extrait hypophysaire. Ce fut par ailleurs probablement le point de départ d'un grand nombre de ces cas d'atrophie hypophysaire dont les lésions organiques ne se sont pas installées d'emblée.

De telles conceptions expliquent « la mystérieuse électivité » de l'atteinte du lobe antérieur. La cachexie hypophysaire aurait sa cause dans un surmenage de la glande.

La lésion étant installée, le fonctionnement hypophysaire se trouvant troublé, un syndrome d'insuffisance multi-glandulaire est alors déclenché; car l'hypophyse « glande maîtresse de l'endocrinologie » règle le fonctionnement de toutes les glandes par ses

hormones. Le pancréas seul semble exclu de cette subordination fonctionnelle à l'hypophyse.

Le syndrome pluriglandulaire ainsi provoqué est de nature fonctionnelle; il l'est de toute manière que l'atteinte de l'hypophyse soit elle-même fonctionnelle ou qu'elle soit organique.

Tous les signes cliniques résultent de la parésie du système glandulaire.

L'aménorrhée en découle directement; c'est un signe antéhypophysaire incontestable, puisque le fonctionnement ovarien aussi bien pour la sécrétion folliculaire que pour la sécrétion lutéinique est entièrement réglé par les hormones anté-hypophysaires.

La maigreur est d'une interprétation plus délicate. En effet, l'action de l'hypophyse sur le métabolisme des graisses est imparfaitement connue et n'a pas encore été élucidée par des travaux d'ordre expérimental.

Elle a été généralement rattachée à l'hypophyse elle-même ou à une perturbation des centres mésentéphaliques. Signalons qu'il est assez tentant par certains côtés, de lui attribuer une origine surrénale, l'homologuant par cela même avec la cachexie des addisoniens.

Ce dernier rapprochement est fort suggestif car l'extrême hypotension artérielle que l'on constate si souvent dans le syndrome de SIMMONDS introduit dans le tableau clinique une note surrénale évidente.

Les troubles des phanères, le vieillissement pré-

maturé, l'abaissement du métabolisme basal, évoquent l'idée d'une participation thyroïdienne.

Les crises convulsives ont été rapportées aux troubles du fonctionnement des glandes parathyroïdes.

Peut-être vaut-il mieux réserver son opinion devant cette dernière hypothèse. Nous ne voulons en effet que donner une interprétation grossière des symptômes et nous préférons ne pas établir une physio-pathologie trop précise et par là même hasardée des différents éléments cliniques. Mais en restant sur le terrain des faits bien établis, on est en droit de dire :

1° que l'anté-hypophyse contrôle le fonctionnement des glandes génitales, des surrénales et du corps thyroïde.

2° que le syndrome de SIMMONDS a une symptomatologie essentiellement constituée par une insuffisance génitale, une insuffisance surrénale, une insuffisance thyroïdienne, c'est-à-dire par une insuffisance pluri-glandulaire.

PARENTES MORBIDES

Autour d'une maladie nouvelle de nombreux rapprochements s'établissent, des liens se créent.

Le problème consiste à délimiter les formes cliniques qui ont le droit d'être homologuées à l'affection nouvelle, des simples parentes morbides auxquelles les données étiologiques et anatomiques de l'affection nouvelle apportent des éclaircissements concernant leur propre mécanisme.

Ces parentés morbides de la cachexie hypophysaire sont extrêmement nombreuses. Chacune d'entre elles soulève un véritable problème. Il nous est donc impossible de les étudier toutes. Nous avons pris le parti de consacrer une étude approfondie aux rapports de la cachexie hypophysaire et de la sénilité physiologique. Nous ne ferons que citer les autres parentés morbides.

Une première parenté morbide se trouve réalisée par le cas très fréquent des femmes qui, à la suite d'un accouchement se mettent à maigrir, parfois d'une façon impressionnante, en même temps qu'elles se déclarent fatiguées et incapables de tout effort, avec habituellement une tension artérielle et un métabolisme basal qui tendent à s'abaisser. Dans ces cas les règles sont en général conservées, mais moins abondantes que par le passé.

Simple parenté morbide qui suggère cependant un mécanisme identique à celui de la maladie de SIMMONDS : l'épuisement fonctionnel de l'hypophyse par la grossesse.

Est-il possible d'apparenter à la cachexie hypophysaire certaines aménorrhées qui ne s'accompagnent d'aucune anomalie morphologique ? Il semble qu'on puisse interpréter de cette façon les faits d'invololution utérine avec ménopause précoce qui ont été décrits par SIREDEY et qui, survenant à la suite de grossesses multiples évoquent une étiologie semblable à celles de la maladie de SIMMONDS.

L'insuffisance hypophysaire qui existe certainement dans certaines pubertés pathologiques par suite d'une croissance rapide et d'un surmenage de l'hypophyse, permet de rapprocher de la cachexie hypophysaire le syndrome décrit par HUTINEL. Celui-ci, qui vise moins de véritables enfants que des adolescents, et plus souvent les filles que les garçons, est caractérisé par une insuffisance de développement général avec irrégularité des règles, asthénie, hypotension, émotivité excessive, palpitation, atonie veineuse, et cyanose des extrémités.

Dans les mêmes conditions étiologiques, survient la dégénérescence génito-sclérodermique de VAN NOORDEN. Elle se présente comme une maladie infectieuse aiguë atteignant la jeune fille et se traduisant par une disparition des règles, de l'amaigrissement, de l'atrophie génitale, et une évolution sclérodermique plus ou moins accentuée. On retrouve là

quelques-uns des traits de la cachexie hypophysaire.

Nous insistons beaucoup sur la parenté vraisemblable de certaines convalescences difficiles accompagnées d'un très gros amaigrissement, qui surviennent à l'issue d'une maladie infectieuse grave. L'augmentation de la taille subie par le sujet pendant cette période, tendrait à prouver une perturbation du fonctionnement hypophysaire.

Il peut être question de rapprocher de la cachexie hypophysaire le curieux syndrome décrit par GANDY en 1906 et en 1911 sous le nom d'infantilisme tardif de l'adulte. Cependant, à côté des différents symptômes qui rappellent ceux d'une cachexie hypophysaire, il existe également une infiltration myxœdémateuse des téguments qui suffit à notre avis à établir une cloison entre ces faits et la maladie de SIMMONDS proprement dite.

La Progeria décrite par GILFORD, étudiée en France par VARIOT et par APERT, peut encore rappeler la cachexie hypophysaire par la maigreur, l'infantilisme somatique et sexuel, le vieillissement précoce, la perte des poils, l'évolution vers la cachexie. Cependant, le seul cas de cette maladie qui a donné lieu à une autopsie, n'a révélé aucune lésion hypophysaire.

Dans un autre ordre d'idées, il est intéressant de comparer la cachexie hypophysaire aux adénomes basophiles de l'hypophyse, afin d'en marquer l'opposition. L'adénome basophile donne lieu en effet à un syndrome d'obésité avec hypertension et hyper-

glycémie. Cependant, il ne faut pas opposer d'une façon simpliste l'obésité à la maigreur. Ce sont deux phénomènes du même ordre, leur succession est fréquente.

Une constatation analogue pourrait être faite au sujet des rapports qui unissent la cachexie hypophysaire et le syndrome adiposo-génital.

Une des questions qui a donné lieu aux plus vives controverses entre les différents auteurs qui ont publié des cas de cachexie hypophysaire et qui en ont discuté la nature, a été celle des rapports qui existaient entre cette maladie et les syndromes pluriglandulaires. Par ce terme, il faut définir une affection organique simultanée de toutes les glandes de l'organisme par un même facteur infectieux ou toxique. Il en résulte qu'un tel syndrome ne peut être amélioré que par une opothérapie pluriglandulaire de substitution. Or, nous avons vu que la maladie de SIMMONDS guérissait parfaitement par le seul effet d'un traitement opothérapique hypophysaire. Il faut voir dans ce dernier fait la différence fondamentale qui existe entre un syndrome pluri-glandulaire fonctionnel, tel qu'il se trouve réalisé par la cachexie hypophysaire, et un syndrome pluri-glandulaire organique tel qu'il se trouve réalisé par la sénilité.

C'est par cette introduction que nous allons aborder le problème des parents morbides de la cachexie hypophysaire et de la sénilité.

Le problème de la sénilité.

Ouvrir un chapitre sur la sénilité dans un travail consacré à la maladie de SIMMONDS, c'est vouloir établir un lien logique entre la vieillesse et l'hypophyse.

Problème passionnant,, parce qu'il concerne le mécanisme de la vieillesse, problème insoluble pour la même raison.

Et cependant, sans avoir la prétention de déterminer l'enchaînement des faits qui, depuis une lésion unique perceptible et remédiable, entraîne inéluctablement le vieillissement de la cellule, il n'est pas vain de préciser le rôle que peuvent jouer certains organes en un moment de ce cycle.

Nous ne voulons pas et nous ne pouvons pas dissimuler l'idée préconçue qui animera cette discussion. La maladie de SIMMONDS est un exemple remarquable de sénilité physique et psychique liée à un trouble endocrinien anatomiquement circonscrit. Il est donc naturel qu'en abordant le problème de la vieillesse du point de vue de la cachexie hypophysaire, nous prenions position en faveur d'une prépondérance pathogénique du système glandulaire.

Avec une telle disposition d'esprit, nous ne préjugeons pas de l'origine première de la sénescence, mais bien du rôle décisif apporté par un système d'or-

gane dans la détermination des signes extérieurs de la vieillesse.

Cette intention dépasse déjà les prémices du problème; elle suppose en effet que la vieillesse nécessite la lésion ou l'insuffisance d'un organe. Or, beaucoup d'auteurs n'y voient que la conséquence d'une usure générale de l'organisme. Pour eux, la sénilité est un processus généralisé qui affecte simultanément et d'une manière harmonique tous les appareils (SCHLOMKA) (22).

Nous éliminerons cette première objection grâce aux résultats des expériences de Carrel.

Les expériences de *Carrel et Ebeling* (23) ont porté sur la culture des tissus dans le sérum sanguin. Elles ont établi les conditions diverses qui influent sur le vieillissement de ces tissus dans un tel milieu. Elles ont démontré le rôle primordial de l'âge de l'animal qui avait fourni le sérum. Il s'agissait en l'espèce de culture de fibroblastes sur du sérum de poulet. La vitalité des fibroblastes était mesurée : 1°/ par leur taux de croissance; 2°/ par leur durée de vie au sein de ce milieu.

Il fut démontré que la vitalité des fibroblastes dans un sérum de jeune poulet était très supérieure à la vitalité de ces mêmes fibroblastes dans un sérum de poulet plus âgé. Ce qui confère au milieu de culture une influence indiscutable sur la reproduction de la cellule.

« Les expériences de CARREL et d'EBELING ont indiqué que le sérum inhibe la multiplication des fi-

broblastes et des cellules épithéliales en culture pure et que cet effet s'accroît de façon marquée avec l'âge de l'animal d'où provient le sang.

La nature des substances qui donnent au sérum ses propriétés inhibitrices est inconnue. Nous savons seulement qu'elles sont des éléments essentiels du sérum et que, après d'abondantes saignées plasmatiques, elles sont régénérées par les tissus en moins de 15 jours ».

Toutes ces expériences apportent la preuve qu'une cause étrangère à la cellule influe sur la sénescence des tissus.

Elles nous autorisent à chercher dans le milieu humoral et dans les organes qui influent sur lui, une détermination de la sénilité.

PENDE pense de même quand il dit : « HERRISSON et CARREL, LÉVI, ont montré que la sénescence et la mort ne sont pas inhérentes à la diminution fatale de l'énergie reproductive et végétative des éléments différenciés, mais à une altération du milieu humoral dans lequel ils sont immergés ».

Nous réaffirmons donc l'idée directrice de cette discussion : les signes extérieurs de la vieillesse résultent d'une altération du système glandulaire.

Nous allons entreprendre la démonstration de cette idée par des arguments d'ordre clinique, anatomique, chimique, expérimental.

1°. — Arguments cliniques.

La sénilité comporte un grand nombre de stigmates cliniques. Nous en donnons une énumération ordonnée en 5 groupes.

Signes morphologiques :

Amaigrissement.

— Modification des téguments (la peau est ridée, rugueuse, sèche, parcheminée, pigmentée, de couleur gris jaunâtre).

— Système pileux dégarni.

— Ongles striés et cassants.

— Dents déchaussées.

— Mâchoire atrophiée.

— Arc sénile, cataracte, ectropion.

— Sclérose du tympan.

Signes fonctionnels :

— Asthénie.

— Anorexie.

— Constipation.

— Insomnie nocturne et somnolence diurne.

— Arrêt des fonctions génitales.

Signes généraux :

— Légère hypothermie et frilosité.

— Abaissement du métabolisme basal.

— Elevation de la glycémie.

— Hypercholestérimie.

Syndrome psychique (constituant au complet le tableau de la démence sénile).

Intelligence	{	a/ mémoire de fixation très diminuée.
	{	b/ attention brève et superficielle.
	{	c/ idéation ralentie.
Affectivité	{	Sensibilité émoussée (mais sensibilité).
	{	Egoïsme et susceptibilité.

Etat des viscères :

Squelette	{	cyphoscoliose.
	{	ostéoporose.
	{	nouures articulaires.
Syst. vasc.	{	myocarde flasque.
	{	vaisseaux athéromateux.
	{	T. A. élevée.
Poumons	{	scléreux et
Foie		
Rate		
Pancréas		
Reins.		
		atrophies

Tous les signes cliniques de cette énumération sont susceptibles d'une interprétation dans le sens d'une origine glandulaire. Cet effort d'interprétation n'aurait pas une grande portée s'il concernait chaque symptôme pris individuellement, mais sa valeur démonstrative réside dans la possibilité de réunir sous

une même origine un ensemble très suggestif des symptômes.

Les modifications des téguments, des ongles, des systèmes pileux; la constipation, l'abaissement du métabolisme basal; la baisse de la température et la frilosité, évoquent l'insuffisance du corps thyroïde. Ces symptômes ont reçu tout à l'heure une même interprétation dans un essai de physio-pathologie sur la cachexie hypophysaire. Par ailleurs, ils ont incité certains auteurs à lier la sénescence au fonctionnement du corps thyroïde. (Le myxoedème détermine le sénilisme. Léopold LEVI, 1909).

L'amaigrissement, l'anorexie, l'aspect de sénilité (arc sénile, dents, mâchoire), et peut-être les troubles du sommeil, peuvent être rapportés à une origine hypophysaire. Nous n'osons pas insister sur cet argument, trop proche des faits cliniques qui ont inspiré l'étude de ce problème.

L'asthénie, l'hypertension artérielle, les troubles du métabolisme de la cholestérine (d'où résulterait l'athérome), évoquent une perturbation des glandes surrénales. Ce rapprochement a été tenté par PENDE (27) qui insiste sur la déficience isolée de la substance corticale, admettant ainsi une dissociation physiologique dans la surrénale sénile. Cette dissociation explique d'une part l'hypertension artérielle, et, d'autre part, l'asthénie et l'hypercholestérinémie. Nous pensons que le rôle de la surrénale, comme d'ailleurs celui de chaque glande dans la sénilité, est partiel. Signalons cependant que le nanisme sénile ou

Progeria de GILFORD (24) qui donne à des enfants de 10 ans un masque terrifiant de sénilité, la seule lésion originelle semblait intéresser la surrénale.

Les troubles de l'ossification, les déformations du squelette, ont été représentés comme les témoins d'une perturbation dans le fonctionnement des parathyroïdes.

L'arrêt des fonctions génitales est naturellement lié chez le vieillard à l'atrophie des organes génitaux. On connaît toutes les théories et en particulier celle de VORONOFF qui ont été fondées sur cette atteinte partielle. Nous pensons qu'elle n'a qu'un rôle élémentaire.

Les troubles psychiques peuvent être comparés à ceux de certaines formes de cachexie hypophysaire. Et cette similitude permet d'accepter plus facilement une influence glandulaire à leur origine. Cette filiation supposée ne supprime pas évidemment les lésions cérébrales caractéristiques : la plaque sénile et les modifications accessoires de la cellule pyramidale. Elle reste un stade nécessaire. Mais les influences glandulaires sur le psychisme sont nombreuses. Rappelons :

— Les troubles démentiels à type sénile rapportés par BUCHLER à l'hypophyse;

— La démence « hérétique et gaie » décrite par WEYGANDT dans le syndrome adiposo-génital;

— Les troubles psychiques de la maladie d'ADDISON et de l'infantilisme (JAKOB, 1921);

— Les troubles psychiques de la maladie de BASEDOW et du myedème.

Le bilan de tous les symptômes énumérés précédemment représente l'image clinique de la sénilité et le bilan de leurs causes présumées représente un syndrome d'insuffisance pluri-glandulaire organique.

C'est sur ce plan pluri-glandulaire, et non pas sur le plan hypophysaire, que se rejoignent les deux syndromes de la maladie de SIMMONDS et de la sénilité physiologique. Chaque fois qu'en envisageant les signes de sénilité nous avons évoqué leur ressemblance avec des signes homologues de la cachexie hypophysaire, nous ne voulions pas effectuer un rapprochement des deux syndromes sous le signe d'une insuffisance hypophysaire, mais plutôt sous celui d'une insuffisance thyroïdienne, surrénale, génitale, para-thyroïdienne, c'est-à-dire au total d'une insuffisance pluri-glandulaire. Car l'un et l'autre sont des syndromes pluri-glandulaires. Syndrome organique dans la vieillesse, syndrome fonctionnel dans la cachexie hypophysaire. Le résultat physiologique est le même. La différence résulte dans le pronostic et dans le résultat du traitement. Le traitement opothérapique en effet agit efficacement par stimulation dans le syndrome fonctionnel. Il offre peu d'espoir de réussite dans un syndrome organique, ainsi que le montrent les échecs thérapeutiques à un stade avancé de la maladie de Simmonds, au moment où toutes les glandes se sont finalement sclérosées.

2°. — Les arguments anatomiques.

Dans le but de prouver le facteur d'insuffisance pluri-glandulaire dans la vieillesse, nous avons entrepris de faire une étude histologique des diverses glandes endocrines et en particulier de l'hypophyse chez le vieillard.

Cette étude s'est trouvée grandement facilitée par la précieuse collaboration du docteur HORNET, chef de laboratoire du Pr ALAJOUANINE. Nous l'en remercions très vivement.

Nos investigations anatomiques ont porté sur 8 cadavres de vieillards d'au moins 70 ans. Deux d'entre eux avaient subi, pendant les derniers mois de leur vie, les troubles psychiques de la démence sénile.

D'une façon générale, nous avons remarqué des altérations des glandes endocrines qui consistent en diminution de poids, prolifération des tissus conjonctifs, sclérose, altérations cellulaires diverses.

Les lésions nerveuses correspondantes ont été minutieusement observées et notées. Nous avons photographié les plus représentatives d'entre elles (des chiffres indiqueront dans le texte les photos qui lui correspondent).

Nous présenterons nos observations en deux groupes : Le premier concernera les sujets atteints de

sénilité physiologique; le deuxième ceux dont l'histoire clinique ou les lésions anatomiques ont révélé une sénilité pathologique (démence sénile, lésions du type Alzheimer).

Cas n° 1 . — Mme B., 83 ans. Sénilité physiologique sans symptômes de démence sénile. Mort par occlusion intestinale, liée à un énorme kyste de l'ovaire.

Hypophyse. — La capsule est légèrement épaissie; les tractus conjonctifs qui partent des pédicules vasculaires sont également plus épais et traversent la glande en la divisant par lobules. Les vaisseaux et sinusoides du lobe antérieur sont dilatés; leur paroi ne semble pas épaissie.

Il y a une prédominance des cellules basophiles sur les cellules éosinophiles, mais on trouve à la partie postérieure du lobe antérieur un îlot de cellules eosinophiles dont l'étendue représente le 1/5° de la glande.

On trouve peu de vésicules colloïdes dans le lobe antérieur. Les cellules comportent souvent des vacuoles graisseuses et laissent entre elles de petits espaces libres qui sont dus à la dégénérescence de beaucoup d'entre elles.

Le lobe postérieur est le siège d'une sclérose névroglique importante.

Thyroïde. — Sclérose interstitielle.

Les cellules des follicules apparaissent légèrement aplaties.

La substance colloïde présente une réaction basophile.

Surrénales. — Les cellules de la cortico-surrénale apparaissent parfois chargées de lipoïdes.

Pancréas. — Normal.

Rate. — Multiplication du tissu conjonctif autour des vaisseaux. Les corps de Malpighi sont atrophiés.

Foie. — Dégénérescence graisseuse.

Encéphale. — Dans l'écorce cérébrale des lobes frontaux, les cellules pyramidales présentent une augmentation du pigment lipochrome qui remplit la moitié du corps cellulaire. Ces modifications sont surtout visibles dans les 3° et 5° couches des cellules pyramidales. Le noyau de ces cel-

lules est souvent excentrique et les granulations de Nissl ont disparu. On trouve rarement des cellules atrophiées hyperchromiques.

Dans les autres régions existent des lésions similaires moins accentuées.

Cas n° 2. — M. L..., 78 ans. Sénilité physiologique. Mort des suites d'une hernie crurale étranglée.

Hypophyse. — On trouve une très importante sclérose associée à une réduction considérable du nombre des cellules dans les îlots cellulaires. Dans un grand nombre de ceux-ci (la moitié) on trouve des amas de substance colloïde entourées par une seule assise de cellules (aspect folliculaire).

Encéphale. — Les cellules pyramidales du cortex sont surchargées de pigment lipochrome.

Par la méthode de l'imprégnation argentique, on trouve des plaques séniles disséminées surtout dans la région frontale, au niveau des 1^{re} et 3^e couches. Les neuro-fibrilles intracellulaires des grandes cellules pyramidales sont agglutinées.

Cas n° 3. .. Malade de 80 ans. Sénilité physiologique.

Hypophyse. — Sclérose interstitielle avec réduction des îlots cellulaires.

Sinusoïdes dilatées.

Dans la plus grande partie de la préparation on constate une prédominance des cellules basophiles.

Encéphale. — Surcharge lipoïdo-pigmentaire des grandes cellules pyramidales.

Dans les couches superficielles 1^{re} et 3^e, on trouve des plaques séniles éparses. Elles contiennent souvent dans leur « halo clair » des éléments cellulaires atrophiés, débris de neuro-fibrilles et de cellules névrogliques.

Cas n° 4. — Malade de 78 ans. Sénilité physiologique.

Hypophyse. — Prolifération du tissu conjonctif entre les îlots cellulaires.

La capsule est épaissie.

Prédominance légère des cellules basophiles.

De place en place, des fontes cellulaires qui aboutissent à des formations pseudo-folliculaires. A l'intérieur des cellules on trouve souvent des vacuoles.

Encéphale. — Surcharges lipoïdo-pigmentaires des cellules pyramidales. Il existe de petites plaques séniles claires disséminées de la profondeur à la surface.

Cas n° 5 — M. R..., 70 ans. Sénilité physiologique. Mort à la suite d'une pleurésie purulente.

Hypophyse. — La capsule est épaissie et la partie marginale juxtacapsulaire de la glande est striée de travées fibreuses très importantes. Les ilots cellulaires inclus sont très réduits (on compte de 4 à 10 cellules par ilot).

Les vaisseaux ne sont pas modifiés.

Légère prédominance des cellules basophiles.

Beaucoup de cellules sont vacuolisées. On ne trouve pas de substance colloïde dans le lobe supérieur. (Il en existe cependant dans le lobe intermédiaire).

Dans le lobe postérieur, légère sclérose névroglique. On y trouve des cellules basophiles (émigrées du lobe antérieur).

Glande thyroïde. — Importante sclérose inter-folliculaire qui semble dériver de la sclérose du tissu conjonctif péri-vasculaire.

Les cellules folliculaires sont aplaties atrophiées.

Dans l'intérieur, on trouve souvent des cellules ayant un aspect grasseux dégénéré.

Surrénale. — Dans la cortico-surrénale, la structure générale semble conservée, mais les cellules sont surchargées de lipoïdes.

Pancréas. — Sclérose importante entre les acini glandulaires. Le nombre des cellules semble réduit.

Encéphale. — Surcharge de pigments dans les grandes cellules pyramidales du cortex.

Lésions d'artériolo-sclérose.

Par la méthode de l'imprégnation argentique, on ne trouve pas de plaque sénile ni dans la corticalité, ni dans la région de la corne d'Amon. A l'intérieur des cellules nerveuses

les neuro-fibrilles sont agglutinées à la périphérie, là où il existe une grande quantité de pigments.

Le groupe des 3 cas suivants comporte les lésions nerveuses de la sénilité pathologique. Le plus typique d'entre eux est celui que nous allons tout d'abord décrire.

Cas n° 6. — Mme S..., 79 ans. Démence sénile.

Entrée dans le service pour une asthénie considérable et par suite des modifications de son caractère, elle donne à l'examen l'aspect d'une démente complète. Cet état psychique n'a apparu que dans les derniers mois; aucun antécédent d'éthylisme ne peut l'expliquer: On constate des troubles de la mémoire avec les fausses reconnaissances; une confusion mentale avec désorientation dans le temps et dans l'espace; des accès d'agitation et de fureur alternant avec des phases de dépression; une affectivité complètement déficiente à l'égard de ses proches. La malade meurt dans le coma avec incontinence des sphincters.

Hypophyse. — Sclérose interstitielle.

Dans le lobe antérieur présence de substance colloïde au centre des îlots cellulaires, avec aspect folliculaires de ceux-ci. Prédominance des cellules basophiles; mais on trouve dans la partie centrale du lobe antérieur, un nodule équivalent au 1/5^e de la glande et dans lequel existent seules des cellules éosinophiles. Les cellules basophiles aussi bien que les cellules éosinophiles sont remplies de vacuoles claires.

Le lobe postérieur présente une sclérose névroglique intense.

Thyroïde. — Sclérose et prolifération du tissu conjonctif interfolliculaire. La paroi des vaisseaux n'est pas modifiée d'une façon évidente.

Un certain nombre de follicules sont remplies par une substance colloïde basophile. Les cellules glandulaires de ces follicules sont aplaties; leur protoplasma est plus clair qu'à l'état normal.

Pancréas. — En dehors des lésions de sclérose diffuse inter-acineuse, on trouve une surcharge lipoïde des cellules exo- et endocrines.

Surrénale. — Pas de modification évidente.

Encéphale. — Par la coloration de Nissl, on trouve dans le cortex un grand nombre de cellules atrophiées, anguleuses, hyperchromiques. Dans d'autres cellules prédominent les surcharges graisseuses. On peut donc dire que la plupart des cellules sont altérées. Avec la méthode de Bielsowski (imprégnation argentique), on trouve dans le cortex frontal des plaques séniles nombreuses (fig. 1), tantôt claires, peu évoluées, avec les trois zones caractéristiques (fig. 3), tantôt très foncées, formant des placards de date très ancienne.

Autour des cellules nerveuses, on trouve souvent des dépôts argentophiles représentant des formes ébauchées de plaques séniles. On trouve parfois dans le halo clair des grandes plaques séniles, plusieurs cellules nerveuses de petite taille plus ou moins altérées.

Les cellules nerveuses offrent deux sortes d'altération neuro-fibrillaire : le type sénile d'agglutination (fig. 3), ou l'altération du type Alzheimer (fig. 3) plus rare.

Dans la corne d'Amon, on trouve une extraordinaire abondance de plaques rassemblées en placards (fig. 2). Les cellules pyramidales présentent l'altération neuro-fibrillaire du type Alzheimer.

Cas n° 7. — M. L..., 79 ans. Démence sénile progressivement croissante depuis 3 ans. Ses infirmiers ont signalé son agitation, son incohérence, sa confusion mentale. Il est mort dans le coma avec incontinence des sphincters.

Hypophyse. — Epaississement de la capsule fibreuse de la glande. Des travées fibreuses s'en détachent et en pénétrant dans la glande, déterminent une sclérose limitée au voisinage de la capsule.

Prédominance cellulaire à type basophile. Mais dans la partie centrale de la glande existe un nodule cellulaire éosinophile.

Très nombreuses vésicules colloïdes qui ont environ la taille d'un îlot cellulaire. La substance colloïde a des affinités variables tantôt basophiles, tantôt éosinophiles.



FIG. 1. — *Cortex frontal*. (Imprégnation argentique).
Nombreuses plaques séniles distribuées dans toutes
les couches corticales au voisinage de la surface.

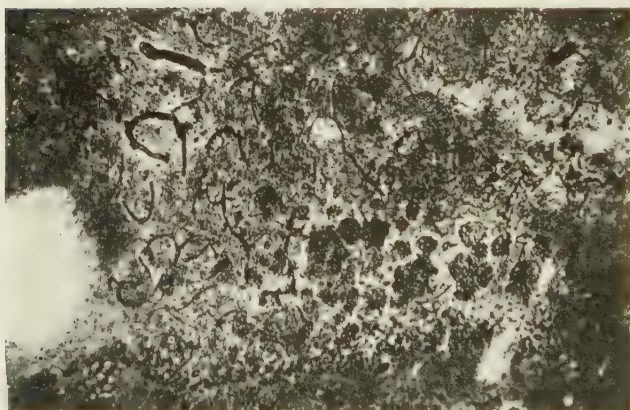


FIG. 2. — *Corne d'Amon*. (Imprégnation argentique).
Amas de plaques séniles constituant un placard.

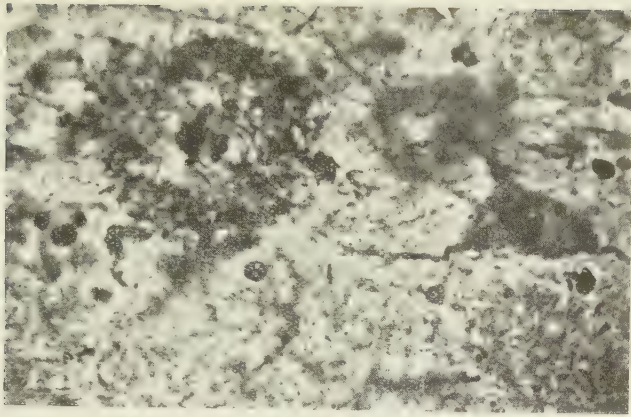


Fig. 3. — Plaque sénile et cellule nerveuse altérée.
(Imprégnation argentique).

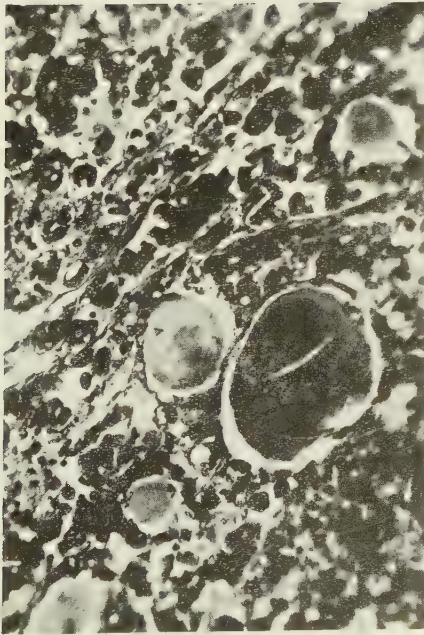


FIG. 4. — Vésicules Colloïdes dans le
lobe antérieur de l'hypophyse.
(Coloration : trichrome de Masson)
La majorité des cellules est de type
basophile.



FIG. 5. — Hypophyse (Coloration : tri-
chrome de Masson).
Sclérose très importante.
Dilatation des vaisseaux.
Îlots cellulaires réduits.

A la partie inférieure de la glande, ces vésicules prennent d'énormes proportions.

Les cellules du lobe antérieur sont souvent petites, atrophiées.

Les cellules basophiles sont remplies de vacuoles claires en particulier celles qui bordent les follicules.

Dans le lobe postérieur, on note une grosse sclérose névroglique et une dilatation des petits vaisseaux; on trouve des traînées de grandes cellules basophiles.

Thyroïde. — Sclérose inter-folliculaire. Substance colloïde basophile.

Amas de cellules dégénérées tombées à l'intérieur des follicules.

Aplatissement des cellules glandulaires.

Les vaisseaux montrent une prolifération de leur endothélium; il existe une sclérose péri-vasculaire modérée.

Surrénale. — Les cellules de la corticalité sont en état de dégénérescence grasseuse.

Pancréas. — Sclérose péri-vasculaire et interlobulaire. Surcharge grasseuse des cellules exocrines et endocrines.

Encéphale. — Surcharges lipoïdo-pigmentaire des cellules pyramidales.

Par l'imprégnation argentique, on met en évidence des plaques séniles d'aspect clair qui contiennent des éléments figurés et des masses réfringentes arrondies.

Cas n° 8. — M. C..., 79 ans. Ce cas n'a donné lieu à aucun trouble psychique particulier dans les derniers temps de la vie; la mort a été provoquée par une congestion pulmonaire. Nous verrons cependant que l'examen anatomique a montré les lésions les plus sérieuses de l'encéphale sénile.

Hypophyse. — Importante sclérose. De grandes travées conjonctives traversent la glande, isolant des îlots glandulaires plus petits que dans une glande normale. Il existe par ailleurs une sclérose péri-vasculaire.

Malgré l'existence de cellules basophiles, on constate une prédominance des cellules éosinophiles. Dans beaucoup d'endroits, elles forment des îlots compacts.

On ne trouve pas de vésicules colloïdes dans le lobe antérieur.

Thyroïde. — Lésions de sclérose modérée. La substance colloïde vésiculaire est généralement éosinophile. En son intérieur se trouvent quelques cellules desquamées. Les cellules bordantes du follicule ont un aspect normal.

Pancréas. — Ilôts de sclérose nombreux.

Encéphale. — Par les colorations cellulaires, on révèle une surcharge graisseuse des cellules pyramidales. Elle remplit la plus grande partie de la masse cellulaire; le noyau anguleux est repoussé à la périphérie. On trouve à côté des premières, des cellules atrophiées, anguleuses, hyperchromiques.

Par les imprégnations argentiques, on met en évidence dans l'écorce cérébrale et surtout dans la corne d'Amon, un grand nombre de plaques séniles. Celles-ci sont situées avec prédilection dans la première couche, la troisième et surtout dans la 5°. Les plaques sont constituées par une masse argentophile de coloration rougeâtre. Elles sont relativement homogènes et présentent un centre plus sombre. Elles se développent le plus souvent au voisinage des cellules nerveuses.

Dans les cellules pyramidales, les neuro-fibrilles sont agglutinées.

Dans la région de la corne d'Amon les cellules pyramidales profondes présentent les altérations fibrillaires du type Alzheimer.

Pour résumer les résultats de ces recherches histologiques nous pouvons poser les faits suivants :

D'une façon générale, les altérations glandulaires se sont montrées nettement pathologiques, prédominant sur certaines glandes. L'hypophyse est le siège d'altérations constantes : 1° sclérose très développée autour des îlots glandulaires apauvris; ce qui fait soupçonner la substitution du tissu conjonctif

à la cellule noble (fig. 5). Nous n'approuvons donc pas sur ce point l'opinion de M. LUCIEN (26) qui n'attribue aucune importance à ce processus de sclérose;

2° dans un certain nombre de cas, on trouve une fonte colloïde des cellules glandulaires; et ceci, par contre, avait été bien montré par les recherches de LUCIEN (fig. 4);

3° les cellules glandulaires sont souvent atrophiées et remplies de vacuoles. Elles sont par ailleurs, séparées les unes des autres par de nombreux espaces libres;

4° nous avons trouvé en moyenne une prédominance très nette des cellules basophiles; mais on trouve parfois dans l'étendue de la préparation, un nodule uniquement constitué de cellules éosinophiles (notons que celui-ci n'influe pas sur la prédominance quantitative des cellules basophiles);

5° Les vaisseaux montrent des altérations inconstantes; il y a généralement une dilatation des petits vaisseaux.

Les autres glandes examinées sont le siège d'une sclérose étendue. Les cellules glandulaires subissent la dégénérescence graisseuse. Il y a en particulier dans la thyroïde une dégénérescence graisseuse complète des cellules folliculaires et une basophilie anormale de la substance colloïde.

Les altérations cérébrales se groupent en deux catégories.

Dans le premier groupe, les altérations ont le type

sénile : surcharge pigmentée des cellules pyramidales, altérations neuro-fibrillaires peu accentuées, plaques séniles peu abondantes et localisées à la région de la corne d'Amon.

Dans le deuxième groupe, surtout dans le cas n° 6, les altérations revêtent le type classique de la démence sénile. En dehors des lésions précédentes, on décèle des altérations neuro-fibrillaires qui prennent le type décrit par ALZHEIMER.

Il ressort de ces conclusions un certain parallélisme entre les lésions encéphaliques et les lésions glandulaires. Ce fait est évidemment très net dans le cas n° 6, où toutes les glandes sont atteintes avec une prédominance très nette pour l'hypophyse. Ces lésions étaient parmi les plus accentuées que nous ayons observées.

Une étude anatomique semblable à celle dont nous venons d'exposer les résultats prendrait un intérêt plus vif chez des « séniles précoces ». On ne sait pas a priori si en pareils cas on trouverait des lésions isolées des glandes ou du système nerveux central, ou bien encore de ces deux appareils. Les lésions trouvées auraient en l'occurrence une signification beaucoup plus considérable chez les sujets jeunes. Nous suivons actuellement l'évolution de trois cas de sénilité précoce, mais il ne nous a pas été donné de pratiquer l'autopsie d'un cas semblable.

L'espoir de ces investigations anatomiques dans la sénilité précoce nous ramène aux autopsies de la cachexie hypophysaire. Hélas, les deux cas de JAKOB ont

seuls comporté un examen du cerveau et parmi ces deux cas, nous sommes forcés de rejeter le premier dont l'évolution s'est compliquée d'une méningite tuberculeuse terminale.

Dans l'autre cas, JAKOB (27) n'a pas trouvé les classiques plaques séniles, mais il a signalé des lésions diffuses des troisième et cinquième couches du cortex avec disparition des cellules nobles et prolifération névroglique.

Cette découverte confirme sa conviction personnelle sur les rapports des lésions encéphaliques et des perturbations glandulaires, mais le laisse hésitant sur l'origine hypophysaire des lésions d'invololution sénile.

Il cite à ce propos les faits suivants :

ADLER a montré chez les animaux en sommeil hibernant qu'un épaissement des neuro-fibrilles correspond au repos absolu de leur système glandulaire.

ALZHEIMER a provoqué par refroidissement chez les animaux éthyroïdes une infiltration graisseuse des cellules nerveuses.

Il nous semble important qu'un lien ait pu être établi entre des modifications du parenchyme cérébral et le fonctionnement des glandes à sécrétion interne. Bien que ces modifications cérébrales ne soient pas identiques aux classiques lésions séniles, on peut supposer qu'elles leur sont équivalentes et que les divergences observées résultent de la différence appréciable entre les rapidités d'évolution de l'un et l'autre processus.

3°. — Arguments chimiques.

Nous insisterons peu sur de tels arguments sur lesquels il nous est difficile d'avoir une opinion personnelle. Mais nous montrerons que les nombreuses théories qui ont basé la sénescence sur les modifications chimiques de l'organisme, loin de s'opposer à une action des glandes endocrines, impliquent parfois l'intervention de cette action.

Sans entreprendre un développement de ces théories, nous indiquerons l'objet des principales d'entre elles et, dans les termes mêmes de l'auteur, les liens qu'elles contractent avec le système glandulaire.

Deux théories principales correspondent à deux points de vue très différents de la chimie médicale :

Les théories de PENDE sont basées sur la chimie pure.

Les théories de BECHOLD, de MARINESCO, de LUMIÈRE, de RUZICKA, de DUCLOUX, d'ABDERHALDEN, sont basées sur la physico-chimie des colloïdes.

PENDE étudiant et comparant le taux des diverses substances en circulation dans le sang et en combinaisons stables dans l'organisme, parvient à établir en quelque sorte une « formule chimique » de l'organisme. Il montre que cette formule varie avec l'âge.

Elle varie en même temps que ses principaux constituants. Et chez le vieillard, il constate :

a) du point de vue chimique pur :

l'hypercholestérolémie (d'où résulte l'athérome);

l'hypolécithinémie (d'où résulte la dégénérescence des cellules nerveuses);

l'hyperadrénalinisme (d'où résulte l'hypertension);

l'hypophosphatémie (d'où résultent les troubles de l'ossification);

b) du point de vue végétatif :

un sympathicotonusme sénile (lié à l'hyperadrénalinisme).

PENDE attribue ces modifications de la formule chimique à la déficience de l'ensemble des glandes endocrines « anaboliques et vagotropes ». Il incrimine la thyroïde, les glandes génitales, le thymus, le tissu insulaire du pancréas et considérant plus spécialement la glande surrénale, il admet pour elle : 1° une insuffisance cortico-surrénale qui régit le métabolisme de la cholestérine et des lécithines, — 2° une hyperactivité de la médullo-surrénale qui entraîne l'adrénalinisme.

Il conclut en disant : ces diverses modifications chimiques qui paraissent basées sur l'insuffisance glandulaire, rendent compte des modifications histologiques et dynamiques de la vieillesse sans avoir besoin de penser à une involution fatale des éléments nobles du parenchyme.

Dans le domaine de la physico-chimie, les pro-

priétés naturelles des colloïdes ont suscité une autre explication théorique de la sénescence.

De nombreux auteurs frappés par les variations spontanées des colloïdes *in vitro* ont admis, grâce à une extrapolation d'ailleurs très contestable, que de semblables modifications s'effectuaient *in vivo* dans l'organisme.

Cette déduction audacieuse impliquerait l'inexistence d'une fonction colloïdo-poiétique de l'organisme, tandis que certains faits d'observations lui confèrent une fonction colloïdo-clasique.

Cependant, il n'est pas dans l'esprit de ce travail d'approfondir ces hypothèses dans la recherche des vraisemblances ou des vérités qu'elles contiennent.

Il est certain que le vieillissement spontané des colloïdes étant admis, on peut expliquer que la floconisation et la décantation des micelles diminuent l'intensité des phénomènes d'adsorption et de diffusion et par leur intermédiaire, de toutes les fonctions vitales.

Cette théorie, défendue sous des aspects un peu différents par BECHOLD, MARINESCO, LUMIÈRE, RUZICKA, DUCLAUX, n'exclue pas fatalement une intervention glandulaire. Et ABDERHALDEIN conclut lui-même : « Mais la cause des modifications des colloïdes cellulaires de l'organisme vieux, doit être sous l'influence du système nerveux et surtout des hormones glandulaires ».

4°. — Arguments d'ordre expérimental.

Reprenons les expériences de CARREL et EBELING qui nous ont déjà servi au début de cet exposé, à prouver l'existence d'une substance circulante influant sur le vieillissement des tissus.

Cette substance existe dans le sérum sanguin.

Elle semble avoir une action inhibitrice, puisque le sérum sanguin inhibe la croissance des tissus (rapidement, si le sérum est jeune, lentement, si le sérum est vieux).

CARREL et EBELING voulant isoler cette substance inhibitrice soumettent le sérum au chauffage à 65° et au passage d'un courant de CO₂. Un précipité des globulines se forme.

Or, le liquide restant acquiert un pouvoir inhibiteur plus grand.

Il faut en conclure, dit CARREL, que le sérum contient deux groupes de substances antagonistes; les unes instables, détruites facilement par le chauffage et le secouage et d'activité faible, *stimulent* la multiplication cellulaire; les autres plus stables résistant au chauffage *inhibent* la croissance des tissus.

Par suite de ces expériences qui portent sur des cultures de tissus en divers milieux, CARREL fait naître la présomption sans preuve formelle, que les

substances stimulatrices proviennent des leucocytes et des glandes endocrines. Et il conclut lui-même : « Il est donc permis de croire que cette diminution des substances activantes dans la vieillesse dépend de l'activité amoindrie du système glandulaire ».

De chacun de ces groupes d'arguments naît une présomption en faveur de l'origine glandulaire de la vieillesse. Mais aucun ne constitue une preuve.

Le fait n'est donc pas démontré.

Nous restons devant cette hypothèse, peut-être un peu plus vraisemblable, que la vieillesse constitue un syndrome multiglandulaire organique en vis-à-vis de la cachexie hypophysaire qui réalise un syndrome multi-glandulaire fonctionnel.

Ce parallèle nous a séduits.

La similitude de ces deux réalités cliniques reste impressionnante. Au reste, nous avons bien remarqué quelques différences entre les deux syndromes. Pourquoi la tension est-elle abaissée dans l'un et augmentée dans l'autre ? Pourquoi la glycémie est-elle inférieure à la normale ici, et là supérieure ?

Sur la divergence des tensions, l'explication anatomique de PAHRON nous paraît bonne. La substance médullaire de la surrénale sénile serait paradoxalement plus active.

Sur la divergence des glycémies, nous proposons l'explication suivante : le syndrome polyglandulaire organique de la vieillesse touche toutes les glandes y

compris le pancréas (ainsi que le montrent nos propres recherches anatomiques). Le syndrome polyglandulaire de la maladie de SIMMONDS est fonctionnel; il ne touche que les glandes qui sont physiologiquement soumises à l'hypophyse. Le pancréas est exclu de ce système; il lui est opposé et son hyperactivité relative s'explique peut-être par la suppression d'un effet compensateur.

Une dernière divergence persiste : La femme dont le système glandulaire est plus fragile, se trouve en effet plus exposée à la cachexie hypophysaire; mais sa longévité est généralement plus grande que celle de l'homme.

Pour être logique, il faudrait entreprendre le traitement de la vieillesse par une opothérapie polyglandulaire de substitution. Elle a été préconisée par PAHRON. Il est bien difficile d'en apprécier les effets préventifs. Car ils ne peuvent être comparés à ceux de l'extrait hypophysaire qui agit dans la maladie de Simmonds avec le pouvoir d'une opothérapie polyglandulaire stimulante.

Nous remercions notre maître, M. le Docteur MAY de nous avoir intéressé à la maladie de Simmonds au sujet d'une observation rare.

Il est apparu à la lecture de ce travail, que parmi la diversité des problèmes qui s'offraient à notre effort personnel, nous avons préféré approfondir l'un d'entre eux, sur le mécanisme de la sénilité.

Nous pensons qu'hélas ce problème n'est pas susceptible d'une illumination prochaine.

En admettant même la réalité du rôle des glandes endocrines dans la vieillesse, il reste encore à trouver le facteur sensible qui lèse les parenchyms glandulaires et à expliquer avec précision l'élection de cette atteinte par leur vulnérabilité vis-à-vis de tel ou tel facteur toxique ou infectieux.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES 90 OBSERVATIONS RECUEILLIES

Cas douteux.

Cas n° 3. — Evoque un syndrome pluriglandulaire organique où la note thyroïdienne prédomine.

Cas n° 10. — Peut-être interprété comme un coma d'origine épiphysaire.

Cas n° 11. — Le diagnostic de maladie d'addison semble être le plus vraisemblable.

Cas n° 12. — Il est difficile d'isoler des signes de cachexie hypophysaire dans le syndrome néoplasique.

Cas n° 14. — Bien que la destruction complète du lobe antérieur par un processus tuberculeux fut la seule lésion découverte à l'autopsie; par ailleurs l'histoire clinique réduite à un coma est trop incomplète pour affirmer le diagnostic.

Cas n° 17. — Les auteurs eux-mêmes discutent la possibilité d'un syndrome pluriglandulaire; ils rejettent l'hypothèse (pourtant vraisemblable) d'un syndrome adiparo génital.

Cas n° 21. — Sclérose multiple des glandes endocrines.

Cas n° 22. — Histoire clinique privée des signes essentiels de la maladie — évolution mortelle que peut expliquer la méningite syphilitique.

Cas n° 28. — Sclérose multiple des glandes endocrines.

Cas n° 61. — Parkinson probable, suffisant pour justifier la cachexie.

Cas n° 63. — Insuffisance des symptômes caractéristiques de l'affection.

Cas n° 66. — Le syndrome parathyroïdien est trop prédominant pour permettre de juger le cas au point de vue hypophysaire.

Cas n°	Date	Auteur	Sexe	Age	Antécédents	Débuts particuliers	Cachexie	asthénie	Senilité précoce	troubles des phanères				troubles génitaux			
										poils pubiens	poils axillaires	poils divers	denture	aménorrhée	atrophie d'organes	libido	glandes diverses
1	1899	Bumpick	h	47		paleur	+		+	+	+	+					
2	1907	Claude et Gougerot	h	49	alcoolisme et tuberculose	paleur	+	+	+	+	+	+	+		+	+	
3	1908	Sainton et Ratseny	f							+	+	+					
4	1913	Falta	h	55		fièvre, céphalées vomissements	+		+		+	+	+		+	+	++
5	1914	Simmonds	f	46	plusieurs grossesses complications	aménorrhée	+	+	+								
6	1914	Maresch	f	33	goitre	arrêt subit lactation		+		+	+			+			seins
7	1916	Simmonds	h	58		paleur	+			+							++
8	1916	Simmonds	f	9		anorexie	+	+									
9	1916	Fraenkel	f	45	11 maternités				+	+	+	+					
10	1916	Schlagenhoffer	f	27	tuberculose du sommet	paleur		+						+			
11	1918	Fahr	f	50	pneumonie suivie de ménopause		+		+					+			
12	1918	Fahr	h	38				+									
13	1918	Simmonds et Boettchen	f	47	4 grossesses complications	aménorrhée	+	+	+	+	+	+	+				
14	1918	Froboese	f	32													
15	1919	Schafer	f	22	eczéma fac. phlébite jambe	aménorrhée	+	+	+	+	+						
16	1920	Feit	h		syphtilis		+	+	+	+	+	+					
17	1920	Hirsch et Jaffé	h	55	syphtilis probable		+	+	+	+	+	+	+		+	+	
18	1920	Reye	h	50	10 grossesses 1 avortement			+		+	+	+					

Signes généraux				Laboratoire					Evolution		Anatomie pathologique									
T.A	Touls	t. digestifs	t. psychiques	M.B	glycémie	leucocytes	anémie	éosinophiles	Syndromes microscopiques associés	durée		guérison	mort	traitement opothérapie	macroscopie	glande hypophyse	lobe aut.	lobe post.	lobe moy.	glande duv. g. T. H. v. de S = transv. g. g = guaiade
			+							15a	+						travées conjonctives			T.S.
10			+								+			H très petite	travées sclérose					
			+								+			H remplacee par tumeur kystique						T.S.g
9						13.000	40%	25%		9a	+			"						T.S.g
										11a	+			H pet. 0,30g	Sclérose petite kystes					
35			+							10.a	+				envahissement conjonctif					S.g.
						4.600	+	5%		2.a	+				Adenome basophile					
			+								+				Adenome basophile					
										9a	+			H = 0,15g	envahissement conjonctif					
			+							2.a	+			tumeur tuberculeuse.					epiphyse	
2,5			+	+						25a	+				conjonctif					S
											+				Cancer encéphaloide					
1			+			4.000	3100.000 44%				+	+			atrophie	o o				
											+				nécrose tuberculeuse					
			+							6 mois	+				nécrose miliaire					
								diabète insipide			+									
5			+	+							+			H = 0,35g	Sclérose					T.g
			+	+							+									

Cas n°	Date	Auteur	Sexe	Age	Antécédents	Débuts particuliers	Cachexie	Asthénie	Sémité précoce	troubles des planées				troubles généraux			
										poils pubiens	poils axillaires	subaréolaires	denture	Aménorrhée	atrophie d'organes	Libido	glandes diverses
19	1921	Reye	f	61				+									
20	1921	Reye	f	45	6 grossesses complications	aménorrhée	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
21	1922	Hochstetter et Veit	h	45		soif vive	+	+	+	+	+		+		+		0
22	1922	Jaffé	h	33			+		+								
23	1922	de Rudder	f	9½	1 grossesse		+		+								+
24	1922	Zondek et Simmons	f	42			+		+	+	+	+	+				
25	1922	Keilmann	f	20		aménorrhée	+			+	+	+		+			
26	1922	Lichtwitz	h	21		diabète majeur	+			+	+	+			+	+	+
27	1922	Knoll	h	23		chute des cheveux capitales		+	+	+	+	+					
28	1922	Lindman	f	34	sypilis					+	+				+		
29	1922	Von Monakow	h	60			+	+		+	+	+			+		
30	1922	Prubram	h	32	6 grossesses complications					+				+			
31	1922	Reinhardt			traumatisme crânien	amaigrissement	+										
32	1922	Lichtwitz	f	31	tuberculose laryngée		+			+	+	+		+	+	+	+
33	1922	Lichtwitz	f	41	sypilis 2 ans	chute des poils	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
34	1923	Grabe	f	40	8 grossesses	asthme		+	+	+	+		+	+			
35	1923	Grabe	f	35	7 grossesses	Asthénie		+	+	+	+			+			
36	1923	Jakob	f	54	7 grossesses	troubles psychiques		+	+	+	+			+			

Signes généraux				Laboratoire				Syndromes microscopiques associés	Evolution			traitement ophtalmique	Anatomie pathologique					
T A	Pouls	t. digestifs	t. psychiques	M. B	Glycémie	Leucocytes	Anémie		conspicuité	durée	guérison		mort	macroscopie glande hypophyse	lobe aut.	lobe post.	lobe int.	lésions diverses T = Hypoph. S = Surénale G = ganglions
10			+			7900	65%	6%		+		+	absence d' hypophyse				T	
	110	+	+			13700			2a	+			Hyp = 0,5g	envahie conjonctif	et		T g.	
9.6 50					-30%		65%		5 mois	+			une gomme de la cage de l'Hypoph.				I. g.	
			+							+			Peu modifiée					
10			+			6800	5200000 63%	1%	Hémio- nopsie bitemporale	+			Kyste de l'H.					
			+			4000	2800000 46%		7 som	+			H. incluse dans une masse cystique	case- fication BK				
			+										atrophie du la.	O	O		T P S g	
									Hyper- somnia	1a			destruction inflammato- ire		O			
10													Sclérose				I	
						5000	3400000 49%	0		+			H. Transformée en masse cystique					
			+						16a									
			+						5a				H = 0,4 gr	envahie conjonctif			T S	
			+					119 0					H = 0,58g	Sclérose			T S	
			+										atrophie disparition	aug. nevr.	mor.		T. S. g.	

Cas n°	Date	Auteur	Sexe	Age	Antécédents	Débuts particuliers	Cachexie	Asthénie	Sénilité précoce	Troubles des pharynx				troubles généralisés				Selle turque
										voies respiratoires	voies digestives	voies urinaires	denture	diminution de l'appétit	anémie et cachexie	libido	glandes diverses	
38	1923	Jakob	f	33	7 grossesses	amenorrhée		+	+	+	+		+	+				
39	1923	Jungman	h	28		troubles digestifs	+		+	+		+			+	+		+
40	1923	Zondek	f	42	ménopause à 34 ans	amaigris. ^t	+		+	+			+	+				
41	1923	Zondek	f	35	cheveux blancs à 30 ans			+	+				+					
42	1923	Muller	f	59					+	+	+	+						
43	1923	Budde	f	27	adenopathie tuberculeuse Carcinome		+	+	+	+	+							
44	1924	Hirsch et Berberich	f	57	Syphilis fausse couche	chute des dents	+	+	+	+	+	+	+	+		+		
45	1924	Lang	f	38			+			+	+							
46	1924	Graubner	f	52	5 grossesses complications		+	+	+	+	+	+	+	+				
47	1924	Kyono	h	36		diminution libido	+			+	+							
48	1926	Reye	f	36	grossesse complication	troubles du caract. - tère	+	+		+	+	+	+	+		+		
49	1926	Zondek	f	42		amenorrhée	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
50	1926	Zondek	f	24		Asthénie		+	+									+
51	1926	Suchier	f	21	grossesse complication	asthénie amenorrhée pilosité	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	
52	1927	Reiche	f	67	5 grossesses complications		+	+	+	+	+	+	+	+				+
53	1927	Scherenschevsky	h	28	chute de cheval	Sensation de soif		+	+	+	+	+	+					
54	1927	Lauber	f	38	grossesse		+			+	+							
55	1928	Penetti	f	54	5 grossesses		+	+	+	+	+							

T A	Pouls	t. digestif	t. psychiques	m.B	glycémie	leucocytes	anémie	neutrophilie	Syndromes macroscopiques anocules	durée	guérison	mort	traitement opiothérapique	macroscopie glande hypophyse	lobe ant.	lobe post.	lobe moy.	glandes diverses thyroïde parathyroïde glandes
8.5		+	+	norm.								+		Atrophie	dispar. - 4 gr complète	nor.	nor.	T S. g.
9-6 50				-15%								+		Atrophie			hypot.	T S
												+		Sclérose de toutes les glandes				
												+		atrophie	sclérose			T S. g.
		+							paralyse oculaires diverses			+		Atrophie H = 0,13 g	traces conjonc. - lèves			T
15.9		+	+	-17%					soif			+		tumeur de l'hypophyse				T
			+									+		H = 0,5 gr	traces conjonc. tumeurs de cellules			
			+									+		tumeur papilloma- - teuse				
12.8			+			8.900	3.800.000 H = 65%					+		Hypophyse très atrophique				
										1a		+						
10.7		+	+	-49%		6.600	4.300.000 H = 68%	5%			+		+	Atrophie				T S. g
9-6 50		+			1				retention d'eau									T
8-4 60		+					5.600.000 H = 110%	2%										
8.5 65		+		-28%	0,50		5.600.000 H = 70%	6%	polyurie translucide	1a	+		+					
16.9		+	+				4.800.000 H = 78%	7%		1a		+	+	Atrophie	simple contuse de cellules			T S g
7-8 45		+					4.500.000 H = 85%	2%	soif.			+	+	Atrophie	flaccide quelq. de cellules			
						8.000								Atrophie H = 0,28 g	fibrose	normal		T S. g.
														endothélioma fibroblastique avec compression de la glande				

Cas n°	Date	Auteur	Sexe	Age	Antécédents	Débuts particuliers	Cachexie	asthénie	Sensibilité précoce	troubles des phanères				troubles génitaux				Selle turque
										poils pubiens	poils axillaires	poils divers	denture	Aménorrhée	atrophie d'organes	Libido	glandes diverses	
56	1928	Herman	f	53			+	+		+	+	+	+	+				
57	1928	Mogilitsky	h	15		céphalée troubles visuels	+	+	+	+	+		+		+			+
58	1928	Chur	f	37	4 grossesses complications	Asthénie	+	+		+	+	+						
59	1928	Meng	f	69	pneumonie		+	+		+	+		+					
60	1928	Zondek et Kohler	f	32	Syphilis	Céphalée	+	+				+						
61	1928	"	h	36	traumatisme crânien ancien	troubles de la marche et de la parole	+		±									
62	1928	"	f	33	pneumonie ancienne	Céphalée	+		±	+	+	+						+
63	1928	"	f	34		Céphalée	+	+										
64	1928	Krauer	f	42	4 grossesses complications		+		+	+								
65	1928	Altman	f	48	2 grossesses		+	+		+	+							
66	1929	Bernhardt	f	22		chute des cheveux diabète insipide	+					+		+				+
67	1929	Colden	h	33	affection neurologique troubles oculaires		+		+	+	+	+	+		+			±
68	1929	"	f	29		Céphalée Vertiges	+	+	+	+	+	+		+				+
69	1929	Good and Newman	f	37			+	+										
70	1929	Omelsky	f	58	4 grossesses		+	+		+	+	+		+				
71	1930	Merg.			épisodes infectieux divers	Anorexie	+	+	+	+								
72	1930	"	f	41		Vertiges Tachycardie	+	+	+	+		+	+					
73	1930	Jane Prochs Bolag	f	33	influenza		+	+	+	+	+		+	+				

Signes généraux				Laboratoire					Syndromes épileptiques associés	Évolution			Traitement	Anatomie Pathologique						
T.A	Poids	t digestif	t psychique	m.B	glycémie	leucocytes	anémie	eosinophilie		durée	guérison	mort		ophtalmologie	macroscopie	glande hypophysaire	lobe ant.	lobe post.	lobe moy.	Glandes endocrines
		+	+		1						+		†			tumeur de l'hypophyse destruction partielle				T.S.g
									Diplopie strabigéographique			+								
									polydipsie	2a		+				Hypophyse atrophique (3 mm)				I
												+				Hypophyse atrophique (0,95)	aspect adeno-mateux			T.S
9-6				-11%	1,80	6.000	3.600.000 H=76%	4%	rétention d'eau		+		+							
11-7-80					0,90	6.800	4.100.000 H=88%	1%	Syndrome de Parkinson											
8-5-80				-20%	0,81	5000	4.200.000 H=85%	1%												
12-7-80				+5%	0,90	6.900	3.800.000 H=77%	2%												
				-18%									+		Atrophie	p. 0,202 de la 1 ^{re} / ₂ de P/H		Nor.		
													+		Atrophie	0,38 g ₂		Nor.		
									diabète insuline		+		+							
		+					H=76%													
									Lumano-pare e tempo-rale						Atrophie	quelques cellules vivantes				
										1a		+								
										24a		+			Atrophie	H = 0,32 g ₂		piloïose		S
18-5-		+	+		0,10 0,85 0,30	8.500	3.300.000 H=71%	9%				+			Kyoto					I
					0,64	4.500	6.400.000 H=76%					+			Atrophie	sclérose				T.S.
9				+							+		+							

Cas n°	Date	Auteur	Sexe	Age	Antécédents	Débuts particuliers	Cachexie	Asthénie	Sensibilité pieuse	troubles des phanères				troubles génitaux			
										polypubies	polysyllaires	polioesthésies	denture	Omnimorbie	atrophies d'organes	L.G. do	glandes diverses
74	1930	Reiche	f	65	4 grossesses une pleurite pas typiques	syphalite personnelle mappée	+	+	+	+	+			+			+
75	1930	Herman	f	48		troubles digestifs	+	+	+			+	+				
76	1931	Schlingart Yarnando	h	34	3 pneumonies		+		+	+					+		
77	1931	Bostzwen	f	51	1 accouch ^e R.A.A.		+	+	+	+	+		+				
78	1931	Costantini	f	54	8 grossesses complications		+	+	+	+	+	+	+				+
79	1931	Reye	f	35	4 grossesses complications		+	+	+	+	+	+					
80	1931	Reye	f	35	2 grossesses complications	obubilation	+	+	+	+	+						
81	1932	Hurble	f	33	1 accouch ^e normal		+	+		+	+		+	+		+	
82	1932	Stenig et Thau	f	47			+	+	+	+	+			+			
83	1932	"	f	21	ulcus	troubles digestifs	+		+					+			
84	1932	"	f	16			+	+	+								
85	1932	Recher et Lurtis	h	47	Syphilis		+	+	+	+	+	+			+		
86	1932	"	h	55	alcoolisme		+		+	+	+	+					+
87	1932	"	f	41	1 accouch ^e normal 1 avortement		+	+	+	+				+		+	
88	1932	Royall W. Durham	h	19		troubles digestifs	+	+	+	+	+					+	
89	1933	John C. Braugter	h	63				+		+	+					+	+
90	1933	Salomon Silver	f	53	8 grossesses complications		+	+		+	+		+	+	+	+	

Signes généraux				Laboratoire				Symptômes mésophaques associés	Evolution			Anatomie Pathologique							
I.A	Pouls	t digestif	t psychiques	m.B	glycémie	leucocytes	anémie	anémie	durée	question	more	traitement	macroscopie	glande	hypophyse	lobe ant	lobe post	lobe moy	glandes annexes
12,5		+					8,700.000 H=60%	2%	14?		+			Hyp. petite et flasque			lobes annexes envahies		I. g
		+				9.000	4,000.000 H=60%	2%		+		+							
				-28% -35%							+	+							
4-7-65		+				3.600	H=72%	3%			+			Hyp. très atrophie	quelques résidus		disparus		
11.7		+						6%		+		+							
		+		-34%				12%		+		+							
								4%		+		+							
9.5	85	+	+	-34%	0.93 0.76 0.79	2.100	H=38%	2%		+		+							
9	56	+	+		0.74	4.000	H=80%	45%		+		+							
7	54	+			1.08					+		+							
9.6	60	+	+		0.74 0.65														
10.7	72	+	+	-36%			H=70%	5%	polyurie										
13.7	84	+		-18%		6.300	4,400.000 H=35%	3%	diplopie hémia- -nopsie		+			Adénome malin					
		+	+	-28%			4,700.000 H=90%			+									
8.6	72	+		-50%		4.400	5.400.000			+		+							
		+		-40%					hémia- -nopsie	+		+							
12.8		+		-10%	0.90		H=47%			+				atrophie	fibrose				

CONCLUSIONS

1. SIMMONDS est le créateur d'un important syndrome glandulaire qui établit une relation entre la disparition du lobe antérieur de l'hypophyse et une entité clinique complexe.

2. Le premier facteur de cette relation est un fait anatomique ou même simplement physiologique. Il réside dans la suppression organique ou fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse.

Par ailleurs sa nature étiologique paraît indifférente. Il faut seulement noter l'influence fréquente de la grossesse.

3. Le complexe clinique est abondant. Malheureusement les symptômes les plus fréquents, cachexie et troubles génitaux sont assez peu significatifs. Par contre les signes curieux de l'affection, et par là même plus évocateurs, tels l'aspect de sénilité précoce et les troubles des phanères sont tardifs et rares.

Le métabolisme basal et la glycémie peuvent être cliniquement utiles bien que leur interprétation scientifique soit assez déconcertante dans la maladie de Simmonds.

4. Il faut établir une définition clinique de l'affection par des signes fondamentaux d'élection. Trois

d'entre eux sont naturellement groupés par leur fréquence; ce sont l'amaigrissement, l'aménorrhée, l'abaissement du métabolisme basal.

Cette triade nous sert à isoler parmi de nombreux syndromes cliniques similaires ce qui est véritablement la cachexie hypophysaire ou ses formes cliniques (comportant les unes et les autres la triade caractéristique) et ce qui n'est que simple parenté morbide (ne comportant pas la triade).

5. Le triomphe du traitement sur l'évolution fatale de la maladie est un puissant intérêt de cette étude.

6. Nous retenons, parmi diverses explications pathogéniques, l'opinion formulée par MARESCH d'une atteinte élective des cellules glandulaires de l'hypophyse (de nature anatomique ou fonctionnelle).

Mais nous insistons sur la répercussion fonctionnelle générale de cette atteinte primitive sur tout le système glandulaire, et nous voyons dans cette inhibition l'explication des symptômes.

7. Des parentés morbides de la cachexie hypophysaires apparaissent très nombreuses dans l'étude d'un syndrome glandulaire fondamental comme celui de la maladie de Simmonds.

Nous les avons distingués par une définition clinique arbitraire, mais elles demanderaient individuellement une étude approfondie.

8. Parmi tous ces problèmes nous en retenons un seul, celui de la sénilité.

Frappé à l'origine de cette étude par l'aspect curieux de certains malades nous nous demandons si la sénilité physiologique n'est pas un véritable syndrome pluriglandulaire organique comparable à la sénilité précoce de la maladie de Simmonds qui est, nous l'avons vu, un syndrome pluriglandulaire fonctionnel.

Nous citons des arguments cliniques, anatomiques, chimiques, expérimentaux, qui renforcent singulièrement la vraisemblance de cette hypothèse sans en apporter une preuve définitive.

Le Doyen,
G. ROUSSY.

Le Président de la Thèse,
F. BEZANÇON.

Vu et permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SIMMONDS. — A propos de la disparition complète de l'hypophyse suivie de mort. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 12-2-1914, p. 322.
- (2) FORMANEK. — Statistique des tumeurs de la tige hypophysaire. *Wien Klinik. Wschr.*, 1909, p. 603.
- (3) FALTA. — Sur les glandes endocrines. *Wien Klin. Wschr.*, 1913, p. 912.
- (4) REYE. — A propos de la clinique et du traitement de la cachexie hypophysaire. *D. Ztschr. f. Nerven*, 1921, p. 153.
- (5) SIMMONDS. — A propos des affections syphilitiques des hypophyses. *Dermatol. Wschr.*, 1914, p. 104.
- (6) SIMMONDS. — Sur la cachexie hypophysaire. *D. Med. Wschr.*, 17-2-16, p. 190.
- (7) BUDDE. — *M. Frankf. Ztsch. f. Path.*, 25-16-1921.
- (8) FROBOESE. — La tuberculose hypophysaire à propos d'un cas d'atteinte primitive. *Centr. f. Allg. Pathol. u. Pathol. Anat.*, 15 mars 1918.
- (9) STEINITZ. — A propos de la cachexie et des états similaires. *Deu. Med. Schr.*, 19-8-32, p. 1323.
- (10) BICKEL. — La maigreur d'origine hypophysaire. *Gazette médicale de France*, 15 juin 1934, p. 535.
- (11) ZONDEK et KOHLER. — Cachexie cérébro-hypophysaire. *D. Med. Schr.*, 23-11-1928, p. 1955.
- (12) SCHTEINGART et ALBERTO ARNANDO. — Eunuchisme féminin, diabète insipide, insuffisance thyroïde, cachexie hypophyso-diencéphalique. *La Prensa Medica Argentina*, 20 août 1931, p. 351.
- (13) SALOMON SILVER. — Maladie de Simmonds. *Archives of Internal Medicine*, février 1933.
- (14) STEINITZ et THAU. — A propos de la cachexie hypophysaire. *Therapie der Gegenwart*, juillet 1932, p. 296.

- (15) KNOLL. — Contribution à la clinique de la cach. hyp.
Wien. Archiv. fur Inn. Med., L. 555, 1922.
- (16) HERMAN. — A propos de la clinique et du diagnostic de
la maladie de Simmonds. *Munchener Med. Woschr.*
19-9-1930, p. 1620.
- (17) REICHE. — Un cas de cachexie hypophysaire. *Medizi-
nisch Klinik*, 14-10-1927, p. 1513.
- (18) MERZ. — Contribution à l'étude de la cachexie hypophy-
saire, résultat de deux cas inhabituels. *Frankf. Ztschr.
f. Pathol.*, 1930, p. 452.
- (19) FAUSTO COSTANTINI. — Contribution à l'étude de la Ca-
chexie hypophysaire. *Il Policlinico*, 1931, p. 251.
- (20) SUCHIER. — Cachexie hypophysaire. *Munch. Med. Wschr.*,
21-10-27, p. 1795.
- (21) ALTHER GRAUBNER. — Maladie de Simmonds. *Ztschr. f.
Klin. Med.* années 1924-1925, p. 249.
- (22) SCHLOWKA. — *Medizinische Klinik*, 18 juillet 1930,
t. XXXVI.
- (23) CARREL et EBELING.
Comptes rendus de la Soc. biol., 1924, p. 170.
— — — 1924, p. 172.
— — — 1925, p. 79.
— — — 1926, p. 1060.
— — — 1926, p. 958.
- (24) GILFORD. — La Progeria. *The Practitioner*, année 1904,
p. 188.
- (25) JAKOB. — Deux cas de maladies de Simmonds avec con-
tribution spéciale à l'étude des modifications du sys-
tème nerveux central. *Virchow's archiv. fur Patholo-
gische Anatomie*, 1923 p. 251.
- (26) LUCIEN. — Etude histologique de l'hyp. sénile. *Revue
française d'endocrinologie*, 1929.
- (27) JAKOB. — La maladie de Simmonds. *Virchow's archiv.
fur Pathologische anatomie*, 1923, p. 251.
- (28) PENDE. — Physiopathologie de la sénilité. *Neuro
des vieillards. Réforma medica*, 1931, p. 1543.
- (29) DE GENNES. — « La maladie de Simmonds », dans le
Documentaire Médical, avril 1936.